日本国特許庁 JAPAN PATENT OFFICE

23.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日 Date of Application:

2002年 4月24日

REC'D 2 0 JUN 2003

出願番号 Application Number:

特願2002-122832

WIPO PCT

[ST.10/C]:

[JP2002-122832]

出 願 人 Applicant(s):

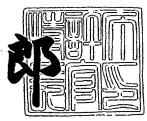
武田薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月 2日

特 許 庁 長 官 Commissioner, Japan Patent Office





特2002-122832

【書類名】

特許願

【整理番号】

B02134

【提出日】

平成14年 4月24日

【あて先】

特許庁長官殿

【国際特許分類】

A61K 31/445

【発明者】

【住所又は居所】

兵庫県尼崎市南武庫之荘1丁目17番8

【氏名】

土森 登

【発明者】

【住所又は居所】

京都府向日市寺戸町殿長31番地20

【氏名】

飯澤 祐史

【発明者】

【住所又は居所】

兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地26

【氏名】

白石 充

【発明者】

【住所又は居所】

奈良県生駒市鹿ノ台北3丁目11番地2

【氏名】

杉原 芳博

【特許出願人】

【識別番号】

000002934

【氏名又は名称】

武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】

100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】

高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】

100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】

【書類名】 明細書

【発明の名称】 CCR拮抗作用を有する化合物の用途

【特許請求の範囲】

【請求項1】 CCR(CCケモカイン受容体) 拮抗作用を有する化合物を含有することを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤。

【請求項2】 CCR(CCケモカイン受容体) 拮抗作用を有する化合物を 含有することを特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患 、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤。

【請求項3】 CCR拮抗作用を有する化合物が N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-{3-[4-({4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル}ス ルホニル)-1-ピペリジニル] プロピル] -4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロ ロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-{4-[4-(アミノ カルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1 -(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、1-アセチル-N-(3- {4- [4-(アミノカルボニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル) -N-(3-クロロ-4-メチル フェニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(エチルスルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホニ ル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イ ソプロピルスルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホ ニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソ プロピルスルホニル) ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホニ ル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(エチル スルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル] プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピ ペリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-4-ピペリジ ンカルボキサミド、N-(3-{4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジ

ンカルボキサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロ フェニル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベ ンジル)-1-ピペリジニル] プロピル}-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル) -N-(3-{4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル) -N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル) ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-N-フェニルウレア、4- { [1-(3- { [(4-クロ ロアニリノ)カルボニル] アニリノ} プロピル)-4-ピペリジニル] メチル} ベンズア ミド、N--[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル) -1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジ ル-1-ピペリジニル)プロピル]*-*5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミ ド、N- [3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル] -1-(2-クロロベンジル)-5-オ キソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1-ピペリジニル] プロピル} -1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミドおよびN-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキ サミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセトア ミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジ ル] -1-ピペリジニル} プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセ トアミド、3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4 - [4-(メチルスルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル] プロピル) プロパンアミド、 N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル) ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-4-ピペリジンカルボキ サミドまたはその塩である請求項1または2記載の予防・治療剤。

【請求項4】 CCR拮抗作用を有する化合物がヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル] カルボニル] アミノ] ベンジル] ピペリジニウム、ヨウ化 <math>N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル] カルボニル] アミノ] ベンジル] ピペリジニウム、<math>N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ]

メチル] フェニル] -7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボキサミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-モルホリノフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カ ルボキサミド、7-(4-エトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラ ン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カル ボキサミド、ヨウ化 N,N-ジメチル-N-[4-[[[2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒド ロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-8-イル] カルボニル] アミノ] ベンジル] -N-(テトラ ヒドロピラン-4-イル)アンモニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフ ェニル)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] アミノ] ベンジル] ピペリ ジニウム、塩化 N,N-ジメチル-N-(4-(((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H -ベンゾシクロヘプテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒド ロピラニル)アンモニウム、塩化 N,N-ジメチル-N-(((7-(4-メチルフェニル)-2,3 -ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-オ キソシクロヘキシル)アンモニウム、塩化 N-(4-(((7-(4-エトキシフェニル)-2,3 -ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N,N-ジメ チル-N-(4-テトラヒドロピラニル)アンモニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒ ドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-プロポキシフェニル)-1,1-ジ オキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(4-ブトキシフェ ニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル] -1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-[N-メ チル-N-(2-プロポキシエチル)アミノ]フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒ ドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-(2-エトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオ キソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエト キシ)フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミ ド、7- [4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル] -N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピ ラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチ エピン-4-カルボキサミド、7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル] -N- [4- [N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ] メチル] フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[2-クロ ロ-4-(2-プロポキシエチル)フェニル] -N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン -4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピ ン-4-カルボキサミド、7-(3-メチル-4-プロポキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N -(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジ ヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(3,4-ジプロポキシフェニル)-N -(4-((N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(4-エトキ シエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ ル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸ア ミド、1-エチル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テト ラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ ピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ] メチル] フェニル] -2,3-ジヒド ロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1 -ホルミル-N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ] メチル] フ ェニル] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ ル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸ア ミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テト ラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼ ピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N- [4- [[N-メチル-№(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-プロピル-2,3-ジヒ ドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒド ロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル) -1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ベンジル -7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-シクロプロピルメチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ -1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-フェ ニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエト キシフェニル)-1-(3,4-メチレンジオキシ)フェニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラ ヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピ ン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メチルオキサ ゾール-5-イル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチ ル] フェニル] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-アリル-7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピ ラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(3-チエニル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾ ール-2-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N -メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒド ロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1 -(3-メチルイソチアゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ ピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カ ルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキ シエトキシフェニル)-1-イソブチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5 -イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸 アミド、1-イソブチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ

]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-プトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-5-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-プトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドおよび7-(4-プトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドからなる群から選ばれた化合物またはその塩である請求項1または2記載の予防・治療剤。

【請求項5】CCR(CCケモカイン受容体)拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とすることを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤。

【請求項6】 CCR拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療方法。

【請求項7】CCR拮抗作用を有する化合物の、臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療を製造するための使用

【請求項8】 CCR拮抗作用を有する化合物の、慢性関節リウマチ、自己 免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬 化の予防・治療を製造するための使用。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

本発明は、CCR拮抗作用を有する化合物を含有してなる臓器移植時における 移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤、慢性関節リウマチ、自 己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈 硬化の予防・治療剤およびこれらの予防・治療をする方法に関する。

[0002]

【従来の技術】

IgA腎炎や糖尿病性腎症など、糸球体硬化を伴う腎疾患は腎不全に陥る危険性 が高く、患者のQOLを低下させるだけでなく予後も悪い場合が多い。糸球体の硬 化は細胞外マトリックスの過剰な沈着やメサンギウム領域の拡大によるが、それ 以前にマクロファージなどの炎症性細胞の浸潤により各種メディエーターやサイ トカインなどが放出され組織のリモデリングが進行する。その際、いわゆるケモ カインに属す分子群が各種のケモカインレセプターを介してマクロファージ等、 炎症に関わる細胞を活性化させる(J Am Soc Nephrol, 2000, Vol.11, 152)。し たがって、ケモカイン拮抗化合物を投与することによりケモカインの作用を阻止 すれば、マクロファージなどの炎症性細胞の糸球体硬化に及ぼす影響を抑制でき ると発明者らは推測する。従来、ACE阻害剤やAT1阻害薬が腎線維化抑制を狙って 治療に用いられているが、病態の進行した患者には血行動態の変化が腎機能に悪 影響を与える可能性があるため処方されていない。血行動態に影響のない線維化 抑制薬の開発が望まれている。最近、ケモカインレセプターの一種であるCCR5遺 伝子多形と2型糖尿病患者の腎障害発症率に関連があることが報告された(Diabe tes, 2002, Vol. 51, p.238)。また、実験的な糸球体腎炎モデルにおいてCCR5ア ンタゴニストであるAOP-RANTESが線維化を抑制する(Kidney Int, 1999, Vol. 56 **, p.2107)。これらのことから、ケモカイン受容体をブロックすれば腎障害を抑** 制できると発明者は推測する。しかしながら、低分子のケモカイン拮抗化合物が 糸球体腎炎などの腎障害を抑制するという報告はなされていない。

脳梗塞に代表される虚血性脳血管障害は、脳血管の狭窄、閉塞あるいは灌流圧 の低下による脳血流低下が原因で生じる脳組織傷害および脳機能障害で、超急性 期には脳血流低下による脳エネルギー代謝障害、細胞膜脱分極によるグルタミン 酸の異常遊離、細胞内カルシウム上昇による各種酵素(プロテアーゼ、リパーゼ ほか)の活性化、各種活性酸素の上昇などがそこに関与すると考えられている。

その治療薬としては、詰った血栓を溶解することを目的とした血栓溶解薬(t PA)、また血栓の拡大・再発の予防を目的とした抗血小板薬および抗凝固薬が使 われている。しかし、いずれも効果が明確でなかったり、また時間的治療域の制限で適用対象となる患者が極端に少なかったりで、期待された効果は認められていない。

また、傷害カスケードの遮断による脳組織保護を目標に、グルタミン酸拮抗薬、カルシウム拮抗薬、抗酸化薬など様々な作用機序の薬剤が脳梗塞急性期治療薬として開発されたが、未だ臨床試験で有効性が確認されたものはない。そのため、有効な脳保護薬が切望されている。時間的治療域の観点から、一次脳組織傷害により惹起され、組織傷害の拡大に関わると考えられる炎症反応をターゲットとした脳保護薬の可能性が示唆されている(J Cereb Blood Flow Metab. 21,683-689 (2001))。

脳虚血により、病巣部において各種炎症性サイトカインの上昇が確認されている (J Neuroimmunol. 56, 127-134 (1995)、3. Neurosci Lett. 227, 173-176 (19 97))。それらは、脳組織傷害の拡大、進行に作用すると考えられており、それらサイトカインが作用する受容体 (CCR、CXCR、CR、CX3CR) の拮抗薬は、脳梗塞に代表される虚血性脳傷害の拡大を抑制することが期待される (J Cereb Blood Flow Metab. 21, 1430-1435 (2001))。また、同様の脳組織障害の拡大は、その他の脳血管障害 (脳出血、くも膜下出血など)、頭部外傷、さらに脳内の炎症反応が病巣の進行に関わると考えられるアルツハイマー病、多発性硬化症 (MS)、AIDS脳症などにも見られ、それらの中枢神経変性疾患の進行、拡大にも有効と考えられる。これらのことから、ケモカイン受容体をブロックすればこれら脳血管障害、頭部外傷を抑制できると発明者は推測する。しかしながらCCR拮抗作用を有する化合物がこれらの脳血管障害、頭部外傷の治療に有効であることは確認されていない。

変形性関節症 (osteoarthritis) は関節軟骨の変性を基盤とした慢性の進行性疾患である。変形性関節症では、加齢、過度の力学的負荷や炎症により軟骨基質が破壊され、軟骨特有の柔軟性ならびに弾力性が消失して関節機能に障害をきたす。変形性関節症を治療するには、軟骨破壊を阻止する、あるいは遅らせることが重要である。しかし、現在変形性関節症に対して臨床で使用されている薬剤は、鎮痛抗炎症薬 (ステロイド薬、nonsteroidal antiinflammatory drugs) や関

節軟骨保護薬(ヒアルロン酸製剤)のような対症療法薬だけである。したがって 、関節軟骨の構造的な変性を改善するような薬剤が治療薬として望まれている。

軟骨破壊は、軟骨基質のプロテオグリカンおよびII型コラーゲンの分解によって引き起こされる。軟骨破壊に関わる細胞は、関節を構成している軟骨細胞や滑膜細胞である。インターロイキン-1 (IL-1) のような炎症性サイトカインの刺激により細胞のアグリカナーゼやマトリックスメタロプロテアーゼの産生が高まり、これらの酵素が直接、軟骨基質を分解する。この一連のプロセスの中に軟骨破壊抑制薬のターゲットがあると考えられる。

変形性関節症およびケモカインとの関連については、変形性関節症患者由来の軟骨細胞および滑膜細胞において種々のケモカインの産生がみられ、炎症性サイトカインの刺激により強力に促進される事実が報告されている(J Rheumatol, 1999, Vol.26, p.1992; J Immunol, 1994, Vol.152, p.2060)。実際に、変形性関節症患者の関節液中では、高いレベルのケモカインが検出される(Clin Immunol Immunopathol, 1995, Vol.77, p.307)。さらに最近、軟骨細胞および滑膜細胞にもケモカインレセプターが存在し、特定のケモカインがこのレセプターを介してサイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼの産生を促し、軟骨破壊を誘導する事実が明らかにされ(Arthritis Rheum, 2001, Vol.44, p.1633; J Immunol, 2001, Vol.167, p.5381)、変形性関節症病態の進展にケモカインが密接に関与することが示唆されている。したがって、ケモカイン拮抗化合物を投与することにより軟骨細胞や滑膜細胞へのケモカインの結合を阻止すれば、変形性関節症の軟骨破壊を抑制できると発明者は推測する。しかしながら、低分子量のケモカイン拮抗化合物が変形性関節症の軟骨破壊を抑制するという報告は未だなされていない。

慢性関節リウマチでは、初期に関節滑膜微小血管からの炎症性細胞浸潤が起こり、炎症の慢性化、滑膜細胞の肥厚化へと進行する。この関節内細胞浸潤には種々のケモカインが関与する。慢性関節リウマチではIL-8、GROなどのCXCケモカインやRANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1などのCCケモカインの発現が亢進している。これらは浸潤細胞や異常増殖した滑膜細胞により産生されている。同様に慢性関節リウマチで産生が亢進しているTNF- α などの炎症性サイトカインはこれら

細胞からのケモカインの産生を強く誘導する。ケモカインは関節内に多数浸潤したそれぞれの受容体を有する細胞に作用して、悪循環的に更なる炎症性細胞浸潤を亢進させる。従来、このような浸潤細胞の増殖や滑膜細胞の異常増殖を抑えるためにメソトレキセート等の化合物が使われ、またケモカインの発現亢進を抑えることも目的として生物製剤による抗TNF-α療法等が行われているが、前者は強い副作用、後者は高い薬剤費という問題を抱えており、より安定供給可能な副作用の弱い薬剤が望まれている。

最近、慢性関節リウマチの動物モデルにおいてケモカイン抗体(J. Clin. Invest. 1998, Vol 101, p.2910)またはケモカインアナログ(Immunol. Lett., 1997, Vol 57, p.117)の投与により関節炎が抑制されることが報告されている。また、ケモカインレセプターの一種であるCCR5遺伝子の32塩基対が欠落し免疫細胞でCCR5を発現していない白人(CCR5 A 32)の慢性関節リウマチ罹患率がwild type CCR5遺伝子を保持する者より有意に低いことが報告され(Arthritis Rheum., 1999, Vol.42, p.989)、慢性関節リウマチにケモカインが深く関与することが示唆されている。これらのことからケモカイン受容体をブロックすれば慢性関節リウマチを抑制できると発明者は推察する。しかしながら、ケモカイン拮抗化合物が慢性関節リウマチを抑制するという報告はなされていない。

アテローム性動脈硬化症は心血管イベント発症の重要なリスクファクターであるため、アテローム性動脈硬化症の発症を抑制することは心血管イベントの抑制に重要と考えられている。これまで、スタチンなどの高脂血症治療薬が動脈硬化を改善し、心血管イベント発症率を改善することが報告されているがその有効率は約30%であり(Lancet, 1994, vol. 344, p1383)、他の作用機序を有する薬剤が望まれている。

単球の血管壁への浸潤と活性化はアテローム性動脈硬化の初期段階であり、単球は更にラプチャーを引き起こしやすい不安定プラークの主要構成成分である(NEng J Med, 1999, Vol. 340, pl15, Circulation, 1998, vol. 97, p75)。MCP-1はCCケモカインファミリーの一種であり、CCR2受容体を介して強力な化学走化性を示す(Blood, 1997, vol. 90, p909)。ApoEおよびCCR2のダブルノックアウトマウスではApoEノックアウトマウスに比べて動脈硬化の発症が抑制されることが

報告されている(Nature, 1998, vol. 394, p894)。これらのことからCCR2等のサイトカイン受容体をブロックすれば動脈硬化を抑制できると発明者は推察する。しかしながら、ケモカイン受容体拮抗作用を有する化合物の投与により動脈硬化の予防・治療を確認した例は報告されていない。

移植組織片拒絶反応は、体液性抗体やマクロファージによる移植臓器障害が関与するが、一般的には移植片細胞に発現している組織適合抗原を非自己と認識して増殖するホスト由来の活性化T細胞が移植片に浸潤・集積して攻撃することが主因となる。T細胞の移植部位への浸潤は移植部位で産生される複数のケモカインがT細胞表面のケモカインレセプターに結合することにより誘導される。したがって、ケモカイン拮抗化合物を投与することによりT細胞へのケモカインの結合を阻止すれば、移植片へのT細胞の浸潤を阻害することにより拒絶反応を抑制できると発明者は推測する。従来、拒絶反応を抑制する薬としてはT細胞の活性化を阻止するサイクロスポリンやタクロリムスが臨床で広範に使用されているが、臓器生着率が低いことや強い副作用が問題であり、より高い生着率が期待でき、かつ、副作用が弱い薬剤が望まれている。

最近、特定のケモカインレセプターをノックアウトしたマウスを用いた臓器移植モデルで移植臓器が長期間生着すること(Transplantaion, 2001, Vol. 72, p. 1195)およびケモカイン抗体(Transplantaion, 2001, Vol. 72, p. 1195)およびケモカイン抗体(Transplantaion, 2001, Vol. 72, p. 1195)またはケモカインアナログ(FASEB, 1999, Vol 13, p. 1371)を投与した動物モデルで拒絶反応が抑制されることが報告されている。また、ケモカインレセプターの一種であるCCR5遺伝子の32塩基対が欠落し免疫細胞でCCR5を発現していない白人(CCR5 ム32)の腎移植者の生着率がwild type CCR5遺伝子を保持する移植者より有意に高いことが報告され(Lancet, 2001, Vol.357, p. 1758)、拒絶反応にケモカインが深く関与することが示唆されている。しかしながら、ケモカイン拮抗化合物が移植片拒絶反応を抑制するという報告はなされてない。

ケモカインファミリーに属するMCP-1、MIP-1、RANTESなどは急性心筋梗塞患者で血中濃度が上昇し、病態の重篤度と相関している事が知られており、急性心筋梗塞の発症・進展に深く関与していると考えられる。またケモカイン受容体に属するCCR1、CCR2等は末期不全心で発現上昇が認められて

おり、CCR5は冠動脈のアテローム性動脈硬化巣で発現していることが確認されていることから、これらケモカイン受容体と心不全や冠動脈疾患との関連が考えられる。これらのことから、ケモカイン受容体をブロックすれば急性心筋梗塞の発症・進展を抑制できると発明者は推測する。しかしながらケモカイン受容体拮抗剤がかかる循環器系疾患の予防・治療に有効であるとの報告はない。

CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有する化合物として、W099-32100、W000-10965、W000-37455、W000-68203、W000-7699、W000-66551に種々のベンゾアゼピン系化合物が、またW000-66551、W001-25200、W001-25199などには種々のピペリジン系化合物が記載されている。しかしながら、これらの化合物は、いずれも主としてHIV感染症の治療剤として記載されており、臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療や慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療については全く記載されていない。

[0003]

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、CCR拮抗作用を有する化合物につき種々検討した結果、CCR拮抗作用を有する化合物が臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤に有効であること、また慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療に有効であることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明はこれらの疾患の予防・治療剤を提供するものである。

[0004]

【課題を解決するための手段】

本発明は、

- (1) CCR (CCケモカイン受容体) 拮抗作用を有する化合物を含有することを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤、
- (2) CCR(CCケモカイン受容体) 拮抗作用を有する化合物を含有すること を特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細

胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤、

(3) CCR拮抗作用を有する化合物が N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチル スルホニル) -N- {3- [4- ({4- [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル} スルホニル) -1 -ピペリジニル] プロピル} -4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル) -1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジ ニル} プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3- {4- [4-(アミノカルボニル) ベンジルl -1-ピペリジニルl プロピル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルス ルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、1-アセチル-N-(3-{4-[4-(アミノカル ボニル) ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル) -N-(3-クロロ-4-メチルフェニル) -**4−ピペリジンカルボキサミド、N−(3,4−ジクロロフェニル)−N−(3−{4−[4−(エチル** スルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピ ペリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピ ルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピル スルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピ ペリジンカルボキサミド、N-(3-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(エチルスルホニ ル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジン カルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4 -(メチルスルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル) -4-ピペリジンカルボ キサミド、N-(3-{4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボ キサミド、N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)-1 -ピペリジニル] プロピル} -N-フェニルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3- [4-[4-(4-モルホリニルスルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-N-フェニ ルウレア、N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-N-フェニルウレア、4- { [1-(3- { [(4-クロロアニリノ)カルボニル] アニリノ} プロピル)-4-ピペリジニル] メチル} ベンズアミド、N− [3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル] -N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5 -オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド、1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリ ジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-[3-(4 -ベンジル-1-ピペリ·ジニル)プロピル] -1-(2-クロロベンジル)-5-オキソ-N-フェ ニル-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N- {3-[4-(4-フ ルオロベンジル)-1-ピペリジニル] プロピル} -1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジン カルボキサミドおよびN-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N -フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-ピロリジンカルボキサミド、N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニ ル} プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセトアミド、N-(3,4 -ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリ ジニル} プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセトアミド、3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチル スルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)プロパンアミド、N-(3,4-ジク ロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホ ニル)ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル)-4-ピペリジンカルボキサミドまたは その塩である上記(1)または(2)記載の予防・治療剤、

[0005]

 4-イル)アンモニウム、ヨウ化 N-メチル-N-[4-[[[7-(4-メチルフェニル)-3,4-ジ ヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]アミノ]ベンジル]ピペリジニウム、塩化 N,N-ジメチル-N-(4-(((2-(4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロへ プテン-8-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-テトラヒドロピラニル)アン モニウム、塩化 N,N-ジメチル-N-(((7-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N-(4-オキソシクロヘキ シル)アンモニウム、塩化 N-(4-(((7-(4-エトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾオキセピン-4-イル)カルボニル)アミノ)ベンジル)-N,N-ジメチル-N-(4-テト ラヒドロピラニル)アンモニウム、N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ **ル)アミノメチル]フェニル]-7-(4-プロポキシフェニル)-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒ** ドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(4-ブトキシフェニル)-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノメチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-[N-メチル-N-(2-プロ ポキシエチル)アミノ]フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ ル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7- [4-(2-エトキシエトキシ)フェニル] -N- [4- [[N-メチル-N-(テ トラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒド ロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピ ラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル] -1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[4-(2-ブ トキシエトキシ)フェニル] -N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)ア ミノ] メチル] フェニル] -1 ,1-ジオキソ-2 ,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カル ボキサミド、7-[4-(2-エトキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル] -N-[4-[[N-メ チル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキ ソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-[2-クロロ-4-(2-プロ ポキシエチル)フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミ ノ] メチル] フェニル] -1 ,1-ジオキソ-2 ,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボ キサミド、7-(3-メチル-4-プロポキシフェニル)-N- [4- [[N-メチル-N-(テトラヒ ドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-ベ ンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(3,4-ジプロポキシフェニル)-N-(4-((N-メ チル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)-1,1-ジオキ ソ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエピン-4-カルボキサミド、7-(4-エトキシエトキシ フェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ] メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-エ チル-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピ ラン-4-イル)アミノ] メチル] フェニル] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カル ボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-エチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾ アゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-エトキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N -[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ホルミル-7-(4-プロポキシ エトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メ チル] フェニル] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブ トキシエトキシフェニル)-1-ホルミル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン -4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン 酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロ ピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾア ゼピン-4-カルボン酸アミド、N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル) アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-1-プロピル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-ベンジル-7-(4-ブトキシエ トキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチ ル] フェニル] -2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブト キシエトキシフェニル)-1-シクロプロピルメチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒ ドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テ トラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3 ,4-メチレンジオキシ)フェニル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イ



ル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸ア ミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジ ヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-アリル-7-(4-ブトキシエトキ シフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル] フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキ シエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ] メチル] フェニル] -1-(3-チエニル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カ ルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラ ヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-2-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシ フェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラ ヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピ ン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(3-メチルイソチ アゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)ア ミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、 7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-1-(1-エチルピラゾール-4-イル)メチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒ ドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル) -1-イソブチル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、1-イソブチ ル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-5-イル)アミノ]メチル]フェニル]-7-(4-プロポキシエトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボ ン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒド ロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(チアゾール-5-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミド、7-(4-ブトキシエトキシフェ ニル)-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニ ル] -1-(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドおよび7-(4-ブトキシエトキシフェニル)-N-[4-[[N-メチル-N -(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1-(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾアゼピン-4-カルボン酸アミドからなる群から選ばれた化合物またはその塩である上記(1)または(2)記載の予防・治療剤、

[0006]

- (5) CCR (CCケモカイン受容体) 拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とすることを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤、
- (6) CCR拮抗作用を有する化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療方法、
- (7) CCR拮抗作用を有する化合物の、臓器または骨髄移植時における移植片 対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療を製造するための使用、
- (8) CCR拮抗作用を有する化合物の、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療を製造するための使用、

などに関する。

上記CCR拮抗作用を有する化合物としては、

(1) CCR5 拮抗作用を有する式:

【化1】

(式中、 R^{a1} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を、 R^{a2} は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい非芳香族複素環基を示すか、または R^{a1} と R^{a2} が結合して A^{a} と共に置換基を有していてもよい複素環基を形成してもよく、 A^{aa} はNまたは N^{+} - R^{a5} ・ Y^{a-} (R^{a5} は炭化水素基を、 Y^{a-} はカウン

ターアニオンを示す)を、R $^{a\,3}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、n a は 0 または 1 を、R $^{a\,4}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基E はオキソ基以外の置換基を有していてもよい 2 位のの鎖状炭化水素基を、G $^{a\,1}$ は結合手、COまたは 2 を、G $^{a\,2}$ はCO,SO 2 ,NHCO,CONHまたはOCOを、J a はメチンまたは窒素原子を、Q a および a はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい 2 他のC $^{1-3}$ 鎖状炭化水素をそれぞれ示す。ただし、G $^{a\,2}$ がOCOのとき 3 はメチンであり、Q a および a の双方が結合手ではなく、また 3 る 4 が結合手のとき Q a および 4 はいずれもオキソ基で置換されない。)で表される化合物またはその塩、

[0007]

(2)式:

【化2】

(式中、 $R^{b\,1}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $R^{b\,2}$ は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{b\,3}$ はハロゲン原子、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 $R^{b\,4}$ は水素原子または水酸基を、 $R^{b\,4}$ は水素原子または水酸基を、 $R^{b\,4}$ は水を示す。)で表される化合物またはその塩、

(3)式:

【化3】

$$R^{c4} - N^{c}_{R^{c}} - N^{c}_{R^{c3}} - N^{c2}_{R^{c3}}$$
(111)

(式中、 $R^{c\,1}$ は炭化水素基を、 $R^{c\,2}$ は炭素数 2 以上の炭化水素基を示し、また $R^{c\,1}$ と $R^{c\,2}$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい 環を形成してもよく、 $R^{c\,3}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^{c\,4}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $E^{c\,1}$ はオキソ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基を、 $G^{c\,1}$ はCO または SO_{2} を、 $J^{c\,1}$ は窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、 $J^{c\,1}$ は窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、 $J^{c\,1}$ はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $J^{c\,1}$ のに はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい $J^{c\,1}$ のに なった。)で表される化合物またはその塩、

(4) 式:

【化4】

$$\mathbb{A}^{d} \xrightarrow{(CH_2)_{rd} \setminus (CH_2)_{rd} \setminus (CH$$

[式中、A d は

【化5】

 ${ただし、<math>R^{d3}$ は(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基 を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基または(3)置換基を有していてもよ いアミノ基を、 X^d は結合手、 $-SO_2$ -または-CO-を、ndは1ないし3の整数を、mdは0または1ないし3の整数を、 R^{d4} および R^{d5} はそれぞれ 同一または異なって水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 R^{d-6} はヒドロキシ 基、 C_{1-6} アルキル基または C_{2-6} アルケニル基をそれぞれ示す $\}$ で表される 基を、r d は 2 ないし 4 の整数を、B d は結合手、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、-SO-, -S-, -O-, -CO-, $-NR^a-SO_2$ - $\pm Ed-NR^{da}-C$ O- (ただし、R da は水素原子、C $_{1-6}$ アルキル基、C $_{2-6}$ アルケニル基 または C_{3-8} シクロアルキル基を示す)を、pdおよびqdはそれぞれ0また は1ないし4の整数を、 $R^{d\ 1}$ はハロゲン原子、 $C_{1\ -6}$ アルキル基、 $C_{2\ -4}$ アルケニル基、C $_{1-4}$ アルカノイル基、C $_{1-4}$ アルコキシ基、シアノ基、ト リフルオロメチル基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基を、R ^d 2 は1) ハロゲン、2) 置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシを有し ていてもよい C_{1-6} アルキル、3)置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アル コキシを有していてもよい C_{1-4} アルコキシ、4)ニトロ、5)シアノ、6) ヒドロキシ、7) C_{1-4} アルカノイルアミノ、8) SO_2 $NR^{db}R^{dc}$ 、9) SO₂R^{dd}、10) CONR^{db}R^{dc}、11) NR^{db}R^{dc}または12) NR da - SO $_2$ R dd {ただし、R da は前記と同意義であり、R db およびR dc は同一または異なって(1)水素原子、

[0008]

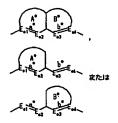
- (2) 置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル基または(3)置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシを有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示すか、または R^{db} と R^{dc} が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成していてもよく、 R^{dd} は C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を示す R^{dd} をそれぞれ示し、 R^{dd} は 数のとき個々の R^{d1} は互いに同一または異なっていてもよく、 R^{dd} が複数のとき個々の R^{d2} は互いに同一または異なっていてもよい。で表される化合物またはその塩、
 - (5) 式:

【化6】

$$R^{e_1} - X^{e_1} + W^{e_2} - X^{e_2} - Z^{e_1} - Z^{e_2} - R^{e_2}$$
 (e1)

[式中、R $^{e\,1}$ は置換されていてもよい $5\sim6$ 員環基を示し、 $X^{e\,1}$ は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4 個である2 価の基を示し、 W^{e} は式

【化7】



(式中、環 A^e および環 B^e はそれぞれ置換されていてもよい $5\sim7$ 員環を示し、 $E_{e\,1}$ および $E_{e\,4}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_{e\,2}$ および $E_{e\,3}$ は置換されていてもよい炭素

原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 a^e および b^e はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される 2 価の基を示し、 X^{e^2} は直鎖部分を構成する原子数が 1 ないし4 個である 2 価の基を示し、 Z^{e^1} は結合手または 2 価の環状基を示し、 Z^{e^2} は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が 1 ないし4 個である 2 価の基を示し、 R^{e^2} は(1)置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基、(4)式:

【化8】



(式中、ekは0または1を示し、ekが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 R^{e} および R^{e} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 R^{e} および R^{e} は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(5)置換されていてもよいアミジノ基または(6)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物またはその塩が挙げられる。

[0009]

上記式(e1)で表される化合物またはその塩としては、より具体的にはつぎ の化合物群が挙げられる。

1) 式:

【化9】

$$R^{e_1} - W^{e_a} C - N - Z^{e_2} R^{e_2 a}$$
 (ela)

[式中、R $^{e\,1}$ は置換されていてもよい $5\sim6$ 員環を示し、W $^{e\,a}$ は式:【化 $1\,0$ 】

$$A^{ea}$$
 X^{ea}
 X^{ea}
 X^{ea}
 X^{ea}
 X^{ea}
 X^{ea}

(式中、環 A^{ea} は置換されていてもよい $5\sim6$ 員芳香環を示し、 X^{ea} は置換されていてもよい炭素原子、硫黄原子または酸素原子を示し、環 B^{e} は置換されていてもよい $5\sim7$ 員環を示す)で表される二価の基を示し、 Z^{e2} は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が1 ないし4である二価の基を示し、 R^{e2a} は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基または(4)式:

【化11】

【化12】

$$R^{a1b}$$

$$R^{a2b} C1$$

$$R^{a2b} C1$$

$$R^{a2b} C1$$

$$R^{a3b}$$

$$R^{a3b}$$

[式中、 $R^{e \ 1 \ b}$ は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を示し、 $Y^{e \ b}$ は $-CH_2-$, -O-または-S-を示し、 $R^{e \ 2}$ b , $R^{e \ 3 \ b}$ および $R^{e \ 4 \ b}$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す]で表される化合物またはその塩である上記(1)記載の予防・治療剤、

[0010]

3) 化合物が式:

【化1.3】

$$R^{e1} \xrightarrow{|A|} R^{e2} \xrightarrow{S} NH \xrightarrow{B} Z^{e2} R^{e2c} \quad (e1c)$$

[式中、 $R^{e\,1}$ は置換されていてもよい $5\sim 6$ 員環を示し、環 $A^{e\,c}$ は置換されていてもよい $6\sim 7$ 員環を示し、環 $B^{e\,c}$ は置換されていてもベンゼン環を示し、 $n^{e\,c}$ は 1 または 2 を示し、 $Z^{e\,2}$ は結合手または直鎖部分を構成する炭素原子数が 1 ないし 4 である二価の基を示し、 $R^{e\,2\,c}$ は(1)置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基または(4)式:

【化14】

$$-\underset{(0)}{\overset{\text{def}}{=}}\underset{\text{def}}{\overset{\text{def}}{=}}.$$

(式中、e kは0 または1 を示し、e kが0 の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R e f およびf f はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、f およびf f は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基を示す〕で表される化合物またはその塩である上記(1)記載の予防・治療剤、

4) 式:

【化15】

$$R^{\text{eld}} \xrightarrow{Y^{\text{ed}}} H \xrightarrow{R^{\text{e2d}}} (\text{eld})$$

[式中、 R^{e1d} は式 $R^{ed}-Z^{e1d}-X^{ed}-Z^{e2d}-$ (式中、 R^{ed} は 水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 X^{ed} は置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、 Z^{e1d} および Z^{e2d} はそれぞれへテロ原子を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい $5\sim 6$ 員芳香環を示し、 R^{ed} で示される基は $5\sim 6$ 員芳香環と結合して環を形成していてもよく、 Y^{ed} は置換されていてもよいイミノ基を示し、 R^{e2d} および R^{e3} d はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または

[0011]

式(I)中、R^{a1}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはアルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、nープロピル、イソプロピル、nーブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、nー

ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、 イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメ チルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1 -メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、 ノニル等のC₁₋₁₀アルキル基(好ましくはC₁₋₆アルキル等)等が挙げら れる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、 2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブ テニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペ ンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2 -ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル等の C_{2} - 6アルケニル基等が挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1 ーペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシ ニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。

[0012]

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-4ンダニル、5-4ンダニル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

R^{a1}で示される「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」における「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基と

しては、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルコキシ基(例えばメトキシ、 エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基、例えばフルオロメトキシ、ジ フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、3,3-ジフルオロプロポキシ、2,2,3,3,3 -ペンタフルオロプロポキシなどのハロゲン置換 C_{1-4} アルコキシ基等)、置 換基を有していてもよいアリールオキシ(例えば、フェノキシ、4-フルオロフ ェノキシ、2-カルバモイルフェノキシ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩 素、臭素、ヨウ素等)、置換基を有していてもよい低級アルキル基(例えばメチ ル、エチル、プロピル等無置換の C_{1-6} アルキル基、例えばフルオロメチル、 ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、3,3-ジフルオロプロピル、2,2,3,3,3-ペンタ フルオロプロピルなどのハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、等)、 C_{3-8} シク ロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ へキシル,シクロヘプチルなど)、アミノ基、モノ置換アミノ(例えばカルバモ イルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピル アミノなど)、ジ置換アミノ(例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Nーメ チルーNーメチルスルホニルアミノ、ジ(メチルスルホニル)アミノなど)、 C_1 - 6 アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基(例えば、ブチルカルバモ イルなど)、ホルミル、C₂₋₆アルカノイル基(例えば、アセチル,プロピオ ニル,ブチリルなどの C_{2-6} アルカノイルなど)、 C_{6-14} アリール基(例 えば、フェニル,ナフチルなど)、 C_{6-14} アリールカルボニル(例えば、ベ ンゾイル,ナフトイルなど)、 C_{7-13} アラルキルカルボニル(例えば、ベン ジルカルボニル、ナフチルメチルカルボニルなど)、水酸基、アルカノイルオキ シ(例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなどの \mathbf{C}_{2} $_{-}$ $_5$ アルカノイルオキシ)、 C_{7-13} アラルキルカルボニルオキシ(例、ベンジ ルカルボニルオキシなど)、ニトロ基、置換されていてもよいスルファモイル基 (無置換のスルファモイル基の他例えばN-メチルスルファモイル等)、置換さ れていてもよいアリールチオ基(例えばフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ 等)、-N=N-フェニル、シアノ基、アミジノ基、エステル化されていてもよ いカルボキシル基(遊離のカルボキシル基の他、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等の C_{1-4} アルコキシカルボニル等)、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルカール、 C_{6-14} アリールチオ、 C_{6-14} アリールスルフィニル、 C_{6-14} アリールスルホニル、置換基を有していてもよい複素環基(例えばピリジル、チエニル、テトラゾリル、モルホリニル、オキサゾリルなどの他、下記 C_{6-14} で示される置換基を有していてもよい複素環基として述べたもの)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に C_{6-14} 又は C_{6-14} と C_{6-14} で示される置換基を有していてもよい複素環基として述べたもの)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に C_{6-14} と C_{6-14} に C_{6-14

[0013]

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃₋₇シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC3-6シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、1 イソプロピル、1 ーブチル、タイン ブチル、1 ーズチル、1 にまけるアルキル、1 ーズチル、1 ーズチルプロピル、1 ーズチルブロピル、1 ーズチルブロピル、1 ーズチルブロピル、1 ーズチルブロピル、1 ーズチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ージメチルブチル、1 ー ので 1 ー ので、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチルー1ープロペニル、1-プテニル、2-プテニル、3-プテニル、2-エチルー1-プテニル、2-メチルー2-プテニル、3-メチルー2-プテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペンテニル、1-ペキセニル、1-ペンテニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニル、1-ペキセニルをのじょ アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-プロピニル、3-ペンチニル、3-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

[0014]

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チェニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニル、

ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素 環基)及び芳香族縮合複素環基[例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、 ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイ ンダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチ アゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリ ル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニ ル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、α-カルボリニ ル、βーカルボリニル、γーカルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、 フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェ ナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1,2-b] ピリ ダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、 イミダゾ〔1,5 - a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2 - b〕ピリダジニル、イミダ 1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合 複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼ ン環と縮合した複素環基または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の 同一または異なった複素環2個が縮合した複素環基)]などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等の置換スルホニル、メチルアミノスルホニル(例えばトリフルオロメチル、1,

1-ジフルオロエチル等)等が挙げられる。

[0015]

置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい イミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよ い水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、 例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ ル、イソブチル、tーブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等) 、アリール基(例えば、フェニル、4-メチルフェニル等)、アシル基(C_{1-} 6アルカノイル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)の C_{1-6} アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニル、アルキルス ルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC₁ _{- 6} アルキルス ルホニル、例えばパラトルエンスルホニル等)のC6-14アリールスルホニル 、例えばアミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニ ル等の置換スルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシー カルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオ ロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2ートリクロ ロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、置換基としての「置換されていて もよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基 (例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)な どで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状 アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば **1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ1-ピペリジニル、モルホリ** ノ4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチ ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシ ル等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等 の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、 2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジ ニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの

他、Nーモノ置換カルバモイル基及びN,Nージ置換カルバモイル基が挙げられる。

[0016]

「Nーモノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバ モイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル 、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロ ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアル **キル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC** 6-10アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC₇ -10アラルキル基、好ましくはフェニルーC $_{1-4}$ アルキル基等)、複素環基 (例えば前記した R $^{a\ 1}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」におけ る置換基としての「複素環基」と同様のもの等)等が挙げられる。該低級アルキ ル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有し ていてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミ ノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル 、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC 1-6 アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、 ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリールカルボニ ル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニ ル) 等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例え ばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロ ゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級 アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素 等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル 基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル 、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ 基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n

ーブトキシ、イソブトキシ、secーブトキシ、tertーブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカ ルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「Nーモノ置換カ ルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例 えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル , 、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、 C_{3-6} シク ロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ ヘキシル等)、 C_{7-10} アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ま しくはフェニルーC $_{1-4}$ アルキル基等)等が挙げられる。また、 2 個の置換基 が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の 環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカル ボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル 等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2ーナフチル等の C_{6-10} アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニ ルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノーカルボニルな どが挙げられる。

[0017]

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「 置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN,N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスル

ファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換 基と同様のものが挙げられる。

「N,N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N,N-ジ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシル基としては遊離のカルボキシル基の 他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラル キルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、secーブトキシカルボニル、tertーブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシーカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-3} アルコキシーカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1ーナフトキシカルボニル、2ーナフトキシカルボニル等の C_{7-12} アリールオキシーカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の C_{7-10} アラルキルオキシーカルボニル基等(好ましくは、 C_{6-10} アリールー C_{1-4} アルコキシーカルボニルなど)が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したNーモノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

[0018]

置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」としては、炭化水素基とスルホ ニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは C_{1-10} アルキルスルホ ニル、 C_{2-6} アルケニルスルホニル、 C_{2-6} アルキニルスルホニル、 C_{3-9} シクロアルキルスルホニル、 C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、 C_{6-14} アリ ールスルホニル、C₇₋₁₀アラルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。具 体的にはここでの C_{1-10} アルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル 、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプ チル、オクチル等が挙げられる。 C_{2-6} アルケニルとしては、例えばビニル、 アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニル等が挙げられる。C₂₋₆アルキニルとしては、例えばエチニル、2 ープロピニル、2ーブチニル、5ーヘキシニル等が挙げられる。 C_{3-9} シクロア ルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シク ロヘキシル、シクロオクチル等が挙げられる。C3-9シクロアルケニルとしては 、例えば1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテンー1ーイル、3-シクロヘキセンー1-イル、3-シクロオクテ ン-1-イル等が挙げられる。 C_{6-14} アリールとしてはフェニル、1-ナフチ ル、2-ナフチル等が挙げられる。 C_{7-10} アラルキルスルホニルとしては、 例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。スルホニルと結合したこれらの炭 化水素基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置 換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメ チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペ ンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、ア セチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、例えばベンゾイ ル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1-6 アルキルスルホニル)等の1 又は2 個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ 基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置 換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ 素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げ られる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イ ソプロピル、nーブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル

、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-プトキシ、イソブトキシ、 $\sec-$ ブトキシ、 \arctan トキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3 個(好ましくは1又は2 個)置換しているのが好ましい。

[0019]

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モ/置換カルバモイル基」が窒素原子上に1 個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等のアリールカルボニル等のアシルが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tーブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁₋₆アルキル基等の低級アルキル基が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-1} 4アリール基等が挙げられる。

これらのアルキル、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

 R^{a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」としては、 R^{a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい非芳香族複素環

基」と同様のものが挙げられ、好ましくは $R^{a\ 1}$ で述べたもののうち置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキルおよび置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルである。

R^{a1}とR^{a2}が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環基を形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む環であってもよく、その例としてはたとえば、1ーアゼチジニル、1ーピロリジニル、1ーピペリジニル、1ーホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1ーピペラジニル、1ーホモピペラジニル、4ーモルホリニル、4ーチオモルホリニルなどの単環、2ーイソインドリニル、1,2,3,4ーテトラヒドロー2ーイソキノリル、1,2,4,5ーテトラヒドロー3H-3ーベンゾアゼピン-3ーイルなどの縮合環、インデン-1ースピロー4'ーピペリジン-1'ーイルなどのスピロ環などの環状アミノ基が挙げられる。該環状アミノ基は該環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。

[0020]

該置換基としては、ヒドロキシ基、シアノ基、二トロ基、アミノ基、オキソ基、ハロゲン原子、および一般式:-Y^aR^{aa}(式中、R^{aa}は置換基を有していてもよい複素環基を、Y^aは結合手(単結合)、-CR^{ab}R^{ac}-、-COO-、-CO-、-CR^{ab}(OH)-、-CO-NR^{ab}-、-CS-NR^{ab}-、-CO-S-、-CS-S-、-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ac}-、-C(=NH)-NR^{ab}-、-NR^{ab}-CO-、-NR^{ab}-CS-、-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CO-NR^{ab}-CS-NR^{ac}-、-NR^{ab}-CO-C-、-NR^{ab}-CS-、-NR^{ab}-CS-S-、-NR^{ab}-CS-S-、-NR^{ab}-CS-O-、-NR^{ab}-CO-CS-、-NR^{ab}-CS-S-、-NR^{ab}-C(=NH)-NR^{ac}-、-NR^{ab}-SO₂-、-NR^{ab}-NR^{ac}-、-O-CO-CO-、-O-CS-、-O-CO-CO-NR^{ab}-、-S-CS-、-SO₂-NR^{ab}-、-S-CO-、-S-CS-、-S-CO-NR^{ab}-、-S-CO-、-S-CS-、-S-CO-NR^{ab}-、-S-CS-NR^{ab}-、-S-CO-、-S-CS-、-S-CO-NR^{ab}-、-S-CS-NR^{ab}-、-S-C(=NH)-NR^{ab}-、などを示し、R^{ab}、R^{ac}は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換

されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくは シクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、スルホン酸由来のアシル 基、カルボン酸由来のアシル基等を示す)で表される基などが挙げられる。

前記R^{aa}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基としては前記R^{a1}で示される肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基として述べたものがそれぞれ挙げられる。また該炭化水素基の置換基としては前記R^{a1}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

前記R^{aa}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素 環基」としては、後述のR^{a3}で示される「置換基を有していてもよい複素環基 」における「複素環基」と同様なものが挙げられる。該「置換基を有していても よい複素環基」における「置換基」としては、前記R^{a1}で示される「置換基を 有していてもよい非芳香族複素環基」における「置換基」として述べたものが挙 げられる。

前記R^{ab}および R^{ac}で示される置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基としては前記R^{al}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

[0021]

 $R^{a\ 1}$ および $R^{a\ 2}$ としては、両者が結合して窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環を形成しているのが好ましい。

さらに好ましくは、NR^{al}R^{a2}が式:

【化16】

$$-N \longrightarrow -Y^2 - R^{2n} \qquad -N \longrightarrow \qquad \oplus R^{2n} \\ \downarrow P - R^{2n} \\ \downarrow R + R^{2$$

(式中、 Y^a および R^{aa} は前記と同意義である)で示される基のときである。 ここで、 Y^a と R^{aa} は前記と同意義を示すが、 R^{aa} は特に置換基を有していて もよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。

R^{a3}で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては、脂環式炭化水素基、アリール基などが挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペキシル、シクロペプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C_{3-9} シクロアルキル(好ましくは C_{3-8} シクロアルキル等)等、また1-4ンダニル、2-4ンダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-4ル、3-シクロペンテン-1-4ル、1-シクロペンテン-1-4ル、1-シクロペンテンーカンジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-4ル、2,4-シクロペキサンジエン-1-4ル、2,5-シクロペキサンジエン-1-4ル等の C_{4-6} シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-4ンダニル、5-4ンダニル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

 $R^{a\ 3}$ で示される置換基を有していてもよい環状炭化水素基における置換基としては、前記 $R^{a\ 1}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基として述べたものが挙げられる。該環状炭化水素基が脂環式炭化水素基であるときは、たとえばフェニル基、トリル基などの C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。該環状炭化水素基がアリール基であるときは、たとえばハロゲン原子(例えば塩素原子、フッ素原子等)

、 C_{1-6} アルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t ーブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、n ープロポキシ、イソプロポキシ、n ーブトキシ等)、 C_{3-6} シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基(トリフルオロメチル等)、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基(トリフルオロメチルキナン等)、 C_{1-6} アルキルチオ基(メチルチオ、エチルチオ等)、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、シアノ基、ニトロ基などが挙げられる。

[0022]

R ^{a 3}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサジアゾリル、1,3,4ーオキサジアゾリル、1,2,3ーチアジアゾリル、1,2,3ーチアジアゾリル、1,2,4ーチアジアゾリル、1,3,4ーチアジアゾリル、1,2,3ートリアゾリル、1,2,4ートリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基)及び芳香族縮合複素環基[例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1Hーインダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2ーベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2ーベンゾイソチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、2,1,1ーベンズオキサジアゾリル、1Hーベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサ

リニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、αーカルボリニル、βーカルボリニル、γーカルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a] ピリジル、ピラゾロ[3,4-b] ピリジル、イミダゾ[1,2-a] ピリジル、イミダゾ[1,5-a] ピリジル、イミダゾ[1,2-a] ピリジル、イミダゾ[1,2-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b] ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環]] などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

[0023]

 R^{a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、前記 R^{a} で示される「置換基を有していてもよい非芳香族複素環基」における「置換基」として述べたものが挙げられる。

R^{a3}としては置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

 R^{a} で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は R^{a} で示される置換基を有していてもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、また R^{a} で示される置換基を有していてもよい複素環基は R^{a} で示される置換基を有していてもよい複素環基は R^{a} で示される置換基を有していてもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

 $R^{a\ 4}$ で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」における「アルコキシ基」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、n-ブトキシ、n-ブトキシ

など C_{1-6} アルコキシが好ましく、該「置換基」としては、例えばシクロアル キル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ ル等の C_{3-6} シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフ チル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)、アラルキル基(例えばベン ジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基、好ましくはフェニルー C_{1-4} アルキル基等)、複素環基(例えば前記した R $^{a\ 1}$ で示される「置換されていて もよい炭化水素基」における置換基としての「複素環基」と同様のもの等)等が 挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基 、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、 置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えば メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tーブチル、 ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、 アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等 のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1} – 6アルキルスルホニル等)等の1又は2個を置換基として有していてもよい。] ・、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基 、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換 されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素 、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げら れる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、nープロピル、イソ プロピル、nーブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、 ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好まし い。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ 、イソプロポキシ、nーブトキシ、イソブトキシ、secーブトキシ、tertーブト キシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ま しい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好まし くは1又は2個)置換しているのが好ましい。

[0024]

 $R^{a\;4}$ で示される「置換されていてもよいアリールオキシ基」における「アリ

ール基;としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール基等が挙げられ、該「置換基」としては、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

 R^{a} 4 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」 としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロ ピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アル キル基等)、アシル基(C_{1-6} アルカノイル(例えばホルミル、アセチル、プ ロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル等)、ハロゲン化されていてもよいC 1-6アルコキシーカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2 , 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、置換基として の「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていて もよいイミドイル基(例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル、ホルミルイミドイ ル、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子 と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ 基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、 4-モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル 、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル 等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2ーナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニ ル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

 R^{a}^{4} としては C_{1-3} アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、3-ピリジル、4-ピリジル等が好ましい。

 R^{a5} で示される炭化水素基としては、 R^{a1} で示される「置換基を有してい

てもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として述べたものが挙げられるが、好ましくはたとえば、メチル、エチル、nープロピル、イソプロピル、ブチル、nーブチル、イソブチル、tertーブチルなど炭素数1ないし4の低級アルキルが好ましい。

 Y^{a} で示されるカウンターアニオンとしては、たとえばC1, Br, I, NO_3 , SO_4 , PO_4 , OH_3SO_3 などが挙げられる。 【OO25】

 E^a で示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等の C_1 -6 アルキレン、エテニレン等の C_{2-6} アルキニレン等が挙げられる。好ましいものは C_{2-5} アルキレンであり、もっとも好ましいものはトリメチレンである。

該2価の炭化水素基の置換基は、オキソ基以外のものであればよく、その具体 例としては、たとえば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよ いアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニ ル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカル バモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換されていてもよいアミノ基、置換 されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール(メルカプト)基、カ ルボン酸由来のアシル基、スルホン酸由来のアシル基、ハロゲン(例、フッ素、 塩素、臭素など)、ニトロ、シアノなどが挙げられる。置換基の数が1~3であ ってもよい。これらの置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい アリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル 基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバ モイル基もしくはチオカルバモイル基、置換されていてもよいアミノ基、置換さ れていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール(メルカプト)基、カル ボン酸由来のアシル基、スルホン酸由来のアシル基は、前記R a 3 で示される置 換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なもの が挙げられる。

 Q^a および R^a で示される置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化

水素基における C_{1-3} 鎖状炭化水素基としては、 E^a で示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2 価の鎖状炭化水素基における2 価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数 $1\sim3$ のものが挙げられる。

 Q^a および R^a で示される置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-3} 鎖状炭化 水素基における置換基としては、 E^a で示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基における置換基と同様なものが挙げられる。

[0026]

J^aはメチンまたは窒素原子を示すがメチンであるのが好ましい。

 $G^{a\,1}$ は結合手、COまたは SO_2 を示すが、COまたは SO_2 が好ましい。 $G^{a\,2}$ はCO, SO_2 ,NHCO,CONHまたはOCOを示すが、なかでも CO,NHCOまたはOCOが好ましい。

尚、一般式(I)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよい。

(I-1) R $^{a\ 1}$ が水素原子、下記第 a 1 群から選ばれた置換基を有していて もよい下記第 a 2 群から選ばれた炭化水素基、下記第 a 1 群から選ばれた置換基 を有していてもよい3~8員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基であり、 R a 2 が下記第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第 a 2 群から 選ばれた炭化水素基または下記第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい $3\sim8$ 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基を示すか、または R $^{a~1}$ と R a^2 が結合して A^a と共に下記第 a^3 群から選ばれた置換基を有していてもよい 下記第a4群から選ばれた複素環基を形成してもよく、AaガNまたはN+-R a5. Ya- (Ya- MC1-, Br-, I-, NO3-, SO42-, PO4 $^{3-}$ または $^{\mathrm{CH}}_{3}$ SO $_{3}$ であり、 $^{\mathrm{R}}$ R a 5 は下記第 $^{\mathrm{R}}$ 2 群から選ばれた炭化水素 基を示す)、R a 3 が下記第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい下記 第 a 5 群から選ばれた環状炭化水素基または下記第 a 1 群から選ばれた置換基を 有していてもよい下記第 a 6 群から選ばれた複素環基、R a 4 が水素原子、下記 第a1群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第a2群から選ばれた炭化 水素基、下記第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第 a 6 群から 選ばれた複素環基、下記第 a 7 群から選ばれた置換基を有していてもよいC 1 - $_6$ アルコキシ基、下記第 a 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい $_{6-1}$

 $_4$ アリールオキシ基、下記第 a 9 群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基または下記第 a 1 0 群から選ばれた環状アミノ基であり、E a が下記第 a 1 1 群から選ばれたオキソ基以外の置換基を有していてもよい下記第 a 1 2 群から選ばれた 2 価の鎖状炭化水素基であり、Q a および R a がそれぞれ結合手または下記第 a 1 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい下記第 a 1 3 群から選ばれた 2 価の C 1 1 3 鎖状炭化水素である化合物、

[0027]

第a1群

- (1) 第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (2) 第 a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基 、(3)第a14群から選ばれた基で置換されていてもよいC2-6アルキニル 基、(4)第 a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{6-14} アリー ル基、(5) 第 a 14 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロ アルキル基、(6)第a14群から選ばれた基で置換されていてもよいC3-6 シクロアルケニル基、(7)第a15群から選ばれた基で置換されていてもよい 第a16群から選ばれた複素環基、(8)置換基として C_{1-6} アルキルイミド イル、ホルミルイミドイル、アミジノまたは第 a 1 7 群から選ばれた基を有して いてもよいアミノ基、(9)第a10群から選ばれた環状アミノ基、(10)第 a 1 7群から選ばれた基で置換されていてもよいイミドイル基、(1 1) 第 a 1 7群から選ばれた基で置換されていてもよいアミジノ基、 (12) 第a17群か ら選ばれた基で置換されていてもよい水酸基、(13)第a17群から選ばれた 基で置換されていてもよいチオール基、(14)カルボキシル基、(15)第a 18群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシーカルボニル 基、(16)第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{7-12} アリ ールオキシーカルボニル基、(17)第a18群から選ばれた基で置換されてい てもよい C_{7-10} アラルキルオキシーカルボニル基、(18)カルバモイル基 、(19)第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、(20) 第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換された ジ置換カルバモイル基、(21)第 a 21 群から選ばれた環状アミノカルバモイ

ル基、(22)チオカルバモイル基、(23)第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換チオカルバモイル基、(24)第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換チオカルバモイル基、(25)第a21群から選ばれた環状アミノチオカルバモイル基、スルファモイル基、(26)第a19群から選ばれた基で置換されたN-モノ置換スルファモイル基、(27)第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたN,N-ジ置換スルファモイル基、(28)第a22群から選ばれた環状アミノスルホニル基、(29)ハロゲン原子、(30)シアノ基、(31)ニトロ基、(32)第a22群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、(33)ホルミル基、(34) C_{2-6} アルカノイル、(35) C_{7-12} アリールカルボニル、(36)第a23群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基および(37)第a23群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルフィニル基

第a2群

[0028]

(1) C_{1-10} アルキル基、(2) C_{2-6} アルケニル基、(3) C_{2-6} アルキニル基、(4) ベンゼン環が縮合していてもよい C_{3-9} シクロアルキル基、(5) C_{3-6} シクロアルケニル基、(6) C_{4-6} シクロアルカンジエニル基および(7) C_{6-14} アリール基第a 3群

(1) 水酸基、(2)シアノ基、(3)ニトロ基、(4)アミノ基、(5)オキソ基、(6)ハロゲン原子および(7)一般式: $-B^1$ R aa [式中、R aa は第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 a 2 群から選ばれた炭化水素基、または第 a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 a 6 群から選ばれた複素環基を、B 1 は結合手(単結合)、 $-CR^{ab}R^{aC}$ -、-COO-、-CO-、 $-CR^{ab}(OH)$ ー、 $-CR^{ab}R^{aC}$ -、 $-CR^{ab}R^{aC}$ -、-COO-、-CO-、 $-CR^{ab}(OH)$ ー、 $-CR^{ab}R^{aC}$ -、 $-CR^{ab}R^{aC}$ -、-CO-NR -CO-、-CO-NR -CO- -CO-NR -CO- -CO-NR -CO- -CO-NR -CO- -CO-

O-、-NR ab -CS-O-、-NR ab -CO-S-、-NR ab -CS-S-、-NR ab -C(=NH)-NR aC -、-NR ab -SO $_2$ -、-NR ab -NR aC -、-O-、-O-CO -、-O-CS-、-O-CO-O、-O-CO-NR ab -、-O-C(=NH)-NR ab -、-S-、-SO-、-SO $_2$ -、-SO $_2$ -NR ab -、-S-CO-、-S-CS-、-S-CO-NR ab -、-S-CS-NR ab -および-S-C(=NH)-NR ab - (ただし、R ab 、R aC は水素原子、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_1$ - 6 アルキル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_2$ - 6 アルキニル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_3$ - 7 シクロアルキル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_3$ - 7 シクロアルキル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_3$ - 6 シクロアルケニル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_3$ - 6 シクロアルケニル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよいC $_3$ - 6 シクロアルケニル基、第a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよい第a 6 群から選ばれた複素環基、第a 2 2 群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、C $_1$ - 6 アルカノイル、C $_7$ - 1 2 アリールカルボニル基を示す)]で表される基

1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含んでいてもよい環である(1)単環式複素環基、(2)ベンゼンが縮合した縮合環式複素環および(3)スピロ環式複素環

[0029]

第 a 5 群

(1)ベンゼン環が縮合していてもよい C_{3-9} シクロアルキル、(2) C_{3-6} シクロアルケニル基、(3) C_{4-6} シクロアルカンジエニル基および(4) C_{6-14} アリール基

第a6群

環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から 選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む(1)第a24群から選 ばれた5ないし6員の芳香族単環式複素環基、(2)第a26群から選ばれた8 ~12員の芳香族縮合複素環基および(3)第a25群から選ばれた3~8員の 飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)

第a7群

第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{7-10} アラルキル基および第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい第 a 1 6 群から選ばれた複素環基

第a8群

 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、水酸基、シアノ基およびアミジノ基

第a9群

- (1) C_{1-6} アルキル基、(2) C_{1-6} アルカノイル、(3) ベンゾイル、
- (4)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシーカルボニル、(5) C_{1-6} アルキルイミドイル、(6)ホルミルイミドイルおよび(7)アミジノ第 a 1 0 群
 - (1) 1ーアゼチジニル、(2) 1ーピロリジニル、(3) 1ーピペリジニル、
 - (4) 4ーモルホリニルおよび(5) 第a27群から選ばれた置換基を有していてもよい1ーピペラジニル

[0030]

第a11群

- (1) 第 a 1 4 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (2)第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基、(3)第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基、(4)第a14群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルケニル基、(5)カルボキシル基、(6)第a18群から選ばれた基で置
- 換されていてもよい C_{1-6} アルコキシーカルボニル基、(7)第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{7-12} アリールオキシーカルボニル基、
- (8)第a18群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{7-10} アラルキルオキシーカルボニル基、(9)カルバモイル基、(10)第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、(11)第a19群から選ばれた1

個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換カルバモイル基、(12)第a21群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、(13)チオカルバモイル基、(14)第a19群から選ばれた基で置換されたモノ置換チオカルバモイル基、(15)第a19群から選ばれた1個と第a20群から選ばれた1個で置換されたジ置換チオカルバモイル基、(16)第a21群から選ばれた現状アミノチオカルバモイル基、(17)置換基として C_{1-6} アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ、第a17群から選ばれた基を有していてもよいアミノ基、(18)第a10群から選ばれた環状アミノ基、(19)第a17群から選ばれた基で置換されていてもよい水酸基、(20)第a17群から選ばれた基で置換されていてもよい水酸基、(20)第a17群から選ばれた基で置換されていてもよいチオール基、(21) C_{1-6} アルカノイル、(22) C_{7-1} 2アリールカルボニル、(23)第a22群から選ばれたスルホン酸由来のアシル基、(24)ハロゲン、(25)ニトロおよび(26)シアノ第a12群

 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレンおよび C_{2-6} アルキニレン 第a13群

 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-3} アルケニレンおよび C_{2-3} アルキニレン 【0031】

第a14群

(1) ハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(2)置換基としてハロゲンまたはカルバモイルを有していてもよいフェノキシ、(3)ハロゲン原子、(4) C_{1-6} アルキル基、(5)ハロゲン置換 C_{1-4} アルキル基、(6) C_{3-8} シクロアルキル、(7)アミノ基、(8)置換基としてカルバモイル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルキルスルホニルの1個または2個を有するアミノ基、(9) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいカルバモイル基、(10)ホルミル、(11) C_{2-6} アルカノイル基、(12) C_{6-14} アリール基、(13) C_{6-14} アリール基、(13) C_{6-14} アリール基、(15)水酸基、(16) C_{2-5} アルカノイルオキシ、(17) C_{7-13} アラルキルカルボニル、(18)ニトロ基、(19)スルファモイル基、(20) C_{1-4} アルキルスルファモイル、(21)フェ

ニルチオ、(22) C_{1-4} アルキルフェニルチオ、(23)-N=N-フェニル、(24)シアノ基、(25)オキソ基、(26)アミジノ基、(27)カルボキシル基、(28) C_{1-6} アルコキシーカルボニル、(29) C_{1-6} アルキルチオ、(30) C_{1-6} アルキルスルフィニル、(31) C_{1-6} アルキルスルホニル、(32) C_{6-14} アリールスルフィニル、(33) C_{6-14} アリールスルフィニル、(34) C_{6-14} アリールスルホニルおよび(35)第a6群から選ばれた複素環基

第a15群

 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{7-13} アリールカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノー C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジー C_{1-6} アルキルアミノスルホニルおよびハロゲン化 C_{1-6} アルキル

第a16群

環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から 選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む(1)第a24群および 第a26群から選ばれた芳香族複素環基および(2)第a25群から選ばれた飽 和あるいは不飽和の非芳香族複素環基

第a17群

(1) 置換基としてハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) C_{6-1} 2アリール基、(3) C_{1-4} アルキル置換 C_{6-1} 2アリール基、(4)置換基としてハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、(5) C_{1-6} アルコキシ基、(6) C_{1-6} アルカノイル、(7) C_{7-1} 3アリールカルボニル、(8) C_{1-4} アルキル置換 C_{7-1} 3アリールカルボニル、(9) C_{1-6} アルキルスルホニル、(10) C_{6-1} 4アリールスルホニル、(11)アミノスルホニル、(12) C_{1-4} アルキルでモノまたはジ置換された置換アミノスルホニルおよび(13)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシーカルボニル 【0032】

第a18群

(1) 水酸基、(2) アミノ基、(3) 第 a 2 8 群から選ばれた基でモノまたは ジ置換されたアミノ基、(4) ハロゲン原子、(5) ニトロ基、(6) シアノ基、(7) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および(8) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

第a19群

第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{7-10} アラルキル基、第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および第 a 1 8 群から選ばれた基で置換されていてもよい第 a 1 6 群から選ばれた複素環基

第a20群

 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基および C_{7-10} アラルキル基第 a 2 1 群

1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニルおよび第a27群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル

第a22群

第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルスルホニル、第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル、第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル、第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキルスルホニル、第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルおよび第 a 1 8 群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキルスルホニル

第a23群

 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、水酸基、シアノ基およびアミジノ基

第a24群

フリル、チェニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3ーチアジアゾリル、1,3,4ーチアジアゾリル、1,2,4ーチアジアゾリル、1,3,4ーチアジアゾリル、1,2,4ートリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニル

[0033]

第a25群

オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テト ラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリ ニル、チオモルホリニルおよびピペラジニル

第a26群

ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1 Hーインダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1 , 2 - ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1 , 2 - ベンゾイソチアゾリル、ベングジオキソリル、ベンゾイミダゾリル、2 , 1 , 1 - ベンズオキサジアゾリル、1 Hーベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α - カルボリニル、 β - カルボリニル、 γ - カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナシニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ 1 , 2 - 1 ピリジル、イミダゾ 1 , 1 - 1 ピリジルおよび1 , 1 - 1 ピリジグロ 1 - 1 ピリジルおよび1 , 1 - 1 ピリダジニル、1 - 1 ピリダジニル

第a27群

 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基および C_{6-10} アリール基

第a28群

 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{7-13} アリールカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニル

(I-2) R $^{a 1}$ および R $^{a 2}$ で示される第 $^{a 1}$ 群から選ばれた置換基を有していてもよい3~8 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基が第 $^{a 1}$ 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 $^{a 2}$ 5 群から選ばれた3~8 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基であり、R $^{a 1}$ と R $^{a 2}$ が結合して A $^{a 2}$ と共に形成される第 $^{a 3}$ 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 $^{a 4}$ 群から選ばれた複素環基が第 $^{a 3}$ 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 $^{a 2}$ 9 群から選ばれた環状アミノ基である上記($^{a 2}$ 0 記載の化合物、

[0034]

第a29群

1ーアゼチジニル、1ーピロリジニル、1ーピペリジニル、1ーホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1ーピペラジニル、1ーホモピペラジニル、4ーモルホリニル、4ーチオモルホリニル、2ーイソインドリニル、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー2ーイソキノリル、1, 2, 4, 5ーテトラヒドロー3H-3ーベンゾアゼピンー3ーイルおよびインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル

(I-3) R $^{a\ 1}$ と R $^{a\ 2}$ が結合して A a と共に第 $_a$ 3 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 $_a$ 4 群から選ばれた 3 \sim 8 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基を形成している上記(I-1)記載の化合物、

(I-4) R $^{a\ 1}$ と R $^{a\ 2}$ が結合して A a と共に、第 $a\ 3$ 群から選ばれた置換基を有していてもよく、窒素原子 1 または 2 個を含む $3\sim8$ 員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基を形成している上記(I-1)記載の化合物、

 $(I-5)-A^aR^{a}^1R^{a}^2$ で表される基が第a3群から選ばれた置換基を有していてもよい(1)ピペリジニルまたは(2)ピペラジニルである上記(I-3)記載の化合物、

 $(I-6) - A^a R^{al} R^{a2}$ で示される基が式:

【化17】



[式中、 L^a はメチンまたは窒素原子を、 $B^{a\,2}$ は結合手、 $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-OO_3 -COO_3 -NR^{a\,b\,1}-SO_2-$ (ただし、 $R^{a\,b\,1}$ は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} シクロアルキル基を示す)、-CH (OH) -、 $-NR^{a\,b\,2}-$ (ただし $R^{a\,b\,2}$ は水素原子または C_{2-4} アルカノイル基を示す)、 $-NR^{a\,b\,1}-CO-$ (ただし $R^{a\,b\,1}$ は前記と同意義である)、 $-NR^{a\,b\,1}-CO-$ (ただし $R^{a\,b\,1}$ は前記と同意義である)、 $-CH_2S_3-$ 02-または $-CH_2S-$ 6、 $R^{a\,a}$ は第a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第a 2 群から選ばれた炭化水素基または第a 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第a 6 群から選ばれた複素環基を示す〕で表される基である上記(I-3)記載の化合物、

[0035]

 $(I-7) - A^a R^{a 1} R^{a 2}$ で示される基が式:

【化18】

$$-\mathbf{H}$$
 $-\mathbf{F}^{*3}$ $-\mathbf{Z}^{*}$ (a2)

(式中、 $B^{a\,3}$ は $-CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、-SO-、-S-、-O-、-CO-、 $-NR^{a\,b\,1}-SO_2-$ (ただし、 $R^{a\,b\,1}$ は水素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_{3-6} シクロアルキル基を示す)、 $-NR^{a\,b\,1}-CO-$ 、 $-NR^{a\,b\,1}-CO-O-$ (ただし、 $R^{a\,b\,1}$ は前記と同意義である)を、 Z^a はハロゲン、 $SO_2^NR^{a\,b\,3}R^{a\,b\,4}$ (ただし、 $R^{a\,b\,3}$ および $R^{a\,b\,4}$ は同一または異なって、(1)置換基としてハロゲン、水酸基または C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル、(2)置換基としてハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6}

3-8 シクロアルキル、(3) C_{1-6} アルコキシまたは(4) 水素原子を示すかまたは、 R^{ab3} と R^{ab4} が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)、 SO_2R^{ab5} 、(ただし、 R^{ab5} は(1) 置換基としてハロゲン、水酸基または C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルを示す)、 $CONR^{ab3}R^{ab4}$ (ただし、 R^{ab3} および R^{ab} は前配と同意義である)または $-NR^{ab7}-SO_2R^{ab6}$ (ただし、 R^{ab6} は(1) 置換基としてハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシを有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルを、 R^{ab7} は(1) 置換基としてハロゲンまたは R^{ab7} に(2) 置換基としてハロゲンまたは R^{ab7} は(1) で表される基である上記(R^{ab7} に、シアノ、テトラゾリルまたはモルホリニルを示す)で表される基である上記(R^{ab7} に、 R^{ab7} の化合物、

(I-8) R a が第 $_a$ 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい C $_{6-14}$ アリール基である上記(I-1)記載の化合物、

(I-9) R a が第 $_a$ 1 群から選ばれた置換基を有していてもよいフェニル基である上記(I-1)記載の化合物、

(I-10) E^a が、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2$ CH $_2$

(I-11) E a が - CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ - である化合物、

(I-12) G a がCO, SO $_2$, CONHまたはOCOである化合物、

(I-13) G a^2 がCOまたはNHCOである化合物、

(I-14) G a^2 がCOである化合物、

(I-15) J^a がメチンである化合物、

(I-16) G^{a1}がCOまたはSO₂である化合物、

(I-17) R a4 が第 $_a1$ 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 $_a2$ 群から選ばれた炭化水素基、第 $_a1$ 群から選ばれた置換基を有していてもよい第 $_a$

6 群から選ばれた複素環基、第 a 7 群から選ばれた置換基を有していてもよいC 1-6 アルコキシ基、または第 a 9 群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基である上記(I-1)記載の化合物、

 $(I-18) R^{a4} がC_{1-3} アルキルである化合物、$

 $(I-19) R^{a4}$ がメチルである化合物、

(I-20) Q a およびR a がそれぞれ-CH $_2$ CH $_2$ -である化合物、

(I-21) n a が 0 である化合物、

(I-22)式:

[0036]

【化19】

[式中、R $^{a\ 4\ a}$ は、(1)置換基としてハロゲン、C $_{1-6}$ アルコキシ、オキソ、アミノ、フェニル、ピリジルまたはテトラゾリルを有していてもよいC $_{1-6}$ アルキル基、(2)C $_{1-6}$ アルケニル基、(3)置換基としてハロゲン、C $_{1-6}$ アルサルまたはC $_{1-6}$ アルコキシを有していてもよいC $_{3-8}$ シクロアルキル基、(4)置換基としてハロゲン、C $_{1-6}$ アルコキシ、C $_{1-6}$ アルコキシ、C $_{1-6}$ アルコキシ、ニトロ、シアノ、水酸基、C $_{1-4}$ アルカノイルアミノ、カルバモイルまたはスルファモイルを有していてもよいフェニル基、(5)C $_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ基、(6)フェニルで置換されていてもよいC $_{1-6}$ アルコキシ基、(7)C $_{3-8}$ シクロアルキルオキシ基、(8)置換基としてハロゲン、C $_{1-6}$ アルキルまたは水酸基を有していてもよい複素環基を、G $_{3-6}$ はC $_{3-6}$ アルキルまたは水酸基を有していてもよい複素環基を、G $_{3-6}$ はC $_{3-6}$ で置換されていてもよいC $_{1-6}$ アルキル、(3)ハロゲンで置換されていてもよいC $_{1-6}$ アルキル・、(3)ハロゲンで置換されていてもよいC $_{1-6}$ アルキル・、(5)C $_{1-6}$ アルキルスルホニルを有していてもよいC $_{6-10}$ アリール基を、L $_{3-6}$ はメチンまたは窒素原子を、B $_{3-2}$ は結合手、一C H $_{2-6}$ 、 $_{3-6}$ こここのこ、ころ

、-O-、-CO-、 $-NR^{abl}-SO_2-$ (ただし、 R^{abl} は前記と同 意義である)、一CH(OH)ー、ーNR^{ab2}ー (ただしR^{ab2}は水素原 子または C_{2-4} アルカノイル基を示す)、 $-NR^{ab1}-CO-$ (ただしR a b 1 は前記と同意義である)、 $-NR^{a b 1}-CO-O-$ (ただし $R^{a b }$ 1 は前記と同意義である)、 $-CH_2SO_2$ -または $-CH_2S$ -を、 R^{aa} は①置換基としてハロゲン、 $SO_2NR^{ab3}R^{ab4}$ (ただし、 R^{ab3} およ $\ddot{\sigma}$ R ab 4 は前記と同意義である)、SO $_{2}$ R ab 5 、(ただし、R ab 5 は(1) 置換基としてハロゲン、水酸基または C_{1-6} アルコキシを有していてもよ NC_{1-6} アルキル、(2) 置換基としてハロゲンまたは C_{1-6} アルコキシを 有していてもよい C_{3-8} シクロアルキルを示す)、 $CONR^{ab3}R^{ab4}$ (ただし、 R^{ab3} および R^{ab4} は前記と同意義である)または $-NR^{ab7}$ SO_2R^{ab6} (ただし、 R^{ab6} は前記と同意義である)、 C_{1-6} アルコキ シ、C $_{2-4}$ アルカノイルで置換されていてよいアミノ、ニトロ、シアノ、テト ラゾリルまたはモルホリニルを有していてもよい芳香族炭化水素基または②同置 換基で置換されていてもよい芳香族複素環基をそれぞれ示す]で表される化合物 またはその塩、

(I-23) R a3 a が置換基としてハロゲン、トリフルオロメチルまたはC $_{1}$ $_{-6}$ アルキルを有していてもよいフェニル基である上記(I-22)記載の化合物、

(I-24) L a がメチンである上記 (I-22) 記載の化合物、

(I-25) B a 2 が $-CH_{2}$ - 、 $-SO_{2}$ - 、 $-SO_{-}$ 、-S- 、-O- 、-CO- 、 $-NR^{ab}$ 1 $-SO_{2}$ - 、 $-NR^{ab}$ 1 -CO- 、 $-NR^{ab}$ 1 -CO- 、-CO- 、-CO-

[0037]

(I-26) R aa が置換基として (1) ハロゲン、 (2) SO $_2$ R ae (ただしR ae はC $_{1-6}$ アルキルまたはC $_{3-8}$ シクロアルキルを示す)、 (3) N (R ad) SO $_2$ R ae (ただし、R ad は水素原子またはC $_{1-4}$ アルキルを示し、R ae は前記と同意義である)、 (4) SO $_2$ N R af R ag (ただし

 R^{af} および R^{ag} はそれぞれ同一または異なって水素原子または C_{1-6} アルキルを示すかまたは、 R^{af} と R^{ag} が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)または(5) CON R^{af} R^{ag} (ただし R^{af} および R^{ag} はそれぞれ同一または異なって水素原子または C_{1-6} アルキルを示すかまたは、 R^{af} と R^{ag} が窒素原子とともに環状アミノ基を形成してもよい)を有していてもよいフェニルである上記(I-22)記載の化合物、

(I-28) $G^{a\ 1}$ a が SO_2 またはCOであり、 L^a がメチンであり、 $B^{a\ 2}$ が SO_2 または CH_2 を、 $R^{a\ a}$ が式:

【化20】



(式中、 Z^a は C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルで置換されていてもよいスルファモイルまたはカルバモイル基を示す)で表される基であり、 $R^{a\,3\,a}$ が置換基としてハロゲン原子または C_{1-4} アルキルから選ばれた1または2個を有するフェニル基であり、 $R^{a\,4\,a}$ がメチルである上記($I-2\,2$)記

載の化合物、が好ましい。

[0038]

 $R^{b\ 1}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ベンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ベキシル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ベキシル、イソヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基などが、該脂環式炭化水素基としては例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの C_{3-8} シクロアルキル基などが、該アリール基としては例えばフェニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)などの C_{6-1} 4アリール基等が好ましい。

 $R^{b\,1}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルカノイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、 R^b 1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様なものが挙げられ、なかでも C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基が好ましい。これらの例も R^{b1} で述べたものが挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、たとえば低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素

等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、低級アルキニル基(例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、 、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどの C_{1-4} アルキニル基)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は3個置換していてもよい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」(R^{b1}で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基)における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

[0039]

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チエニル 、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、 イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサジ アゾリル、1,3,4ーオキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3ーチアジアゾリ ル、1,2,4 ーチアジアゾリル、1,3,4 ーチアジアゾリル、1,2,3 ートリア **ゾリル、1,2,4 ートリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピ** リミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環 基)及び芳香族縮合複素環基[例えばベンゾフラニル、イソベンゾブラニル、ベ ンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイン ダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチア ゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリア ゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニ ル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α - カルボリニル、 β - カルボリニル、 γ - カルボリニル、アクリジニル、フェ ノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアン トレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1

,2-<u>b</u>] ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-<u>a</u>] ピリジル、イミダゾ [1,2-<u>a</u>] ピリジル、イミダゾ [1,5-<u>a</u>] ピリジル、イミダゾ [1,2-<u>b</u>] ピリダ ジニル、イミダゾ [1,2-<u>a</u>] ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-<u>a</u>] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-<u>b</u>] ピリダジニル等の8~12 貝の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複 素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環 式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)] などが挙げら れる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」(R ^{b 1} で示される置換基を有していて もよい炭化水素基における置換基)における「置換基」としては R ^{b 1} で示され る置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有 していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」における「 C_{1-4} アルコキシ基」としてはたとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソプトキシ、n-ブトキシなどが、

[0040]

該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基」における「 C_{1-4} アルキルチオ基」としては、たとえばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、t e r t -ブチルチオ などが、該「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基」における「 C_{2-6} アルコキシカルボニル基」としては、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、イソプトキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、n-プトキシカルボニル、n-

該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルカノイル基」における「 C_{1-6} アルカノイル基」としては例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」、該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基」および該「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基」、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルカノイル基」における置換基としては $R^{b\,1}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低 級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、カルボ ン酸由来のアシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等 の C_{1-6} アルカノイル)、例えば、ベンゾイル等の C_{7-15} のアリールカル ボニル等)、スルホン酸由来のアシル基(例えば、メチルスルホニル、エチルス ルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル)、ハロゲン化されていてもよい C_{2} -6 アルコキシカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2 , 2-トリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、「置換基を有して いてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイ ル基(例えば、C₁₋₆アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって 環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例 えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニ ル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロ ピル、イソプロピル、ブチル、 t ーブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} ア ルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC7-10アラ ルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C₆₋₁₀アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員 (好ましくは5~6員) の環状アミノ基などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

[0041]

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバ モイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル 、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロ ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアル キル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC 6-10アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC₇ $_{-10}$ アラルキル基、好ましくはフェニルーC $_{1-4}$ アルキル基等)、複素環基 (例えば前記した R^{b} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」におけ る置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のも の等)等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ア ラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例え ば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル 基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t ーブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えば ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、例 えばベンゾイル等のアリールカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスル ホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル)等の1又は2個を置換基として有して いてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニト 口基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨ ウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキ シ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、nーブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチ ル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エ チル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカ ルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「Nーモノ置換カ ルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例 えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル 、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、 C_{3-6} シク ロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ ヘキシル等)、 C_{7-10} アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ま しくはフェニル $-C_{1-4}$ アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基 が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の 環状アミノカルボニル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピ ロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボ ニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等 の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC7-10アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1ーナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等) 等を有していてもよい1-ピペラジニル カルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノーカルボニルなど が挙げられる。

[0042]

該「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN,N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換

基と同様のものが挙げられる。

「N,N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有する スルファモイル基を意味し、該置換基としては、N,N-ジ置換カルバモイル基 の置換基と同様のものが挙げられる。

該「スルホン酸由来のアシル基」としては、炭化水素基とスルホニルとが結合 したものなどが挙げられるが、好ましくは C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{2-10} ルスルホニル、 C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニ ル、 C_{7-10} アラルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。具体的にはここ での C_{1-10} アルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピ ル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチ ル等が挙げられる。 C_{2-6} アルケニルとしては、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニル等 が挙げられる。 C_{2-6} アルキニルとしては、例えばエチニル、2-プロピニル 、2-ブチニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。 C_{3-9} シクロアルキルとして は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 シクロオクチル等が挙げられる。 C_{3-9} シクロアルケニルとしては、例えば1-シクロペンテンー1ーイル、2ーシクロペンテンー1ーイル、3-シクロペンテ ン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロオクテン-1-イル 等が挙げられる。 C_{6-14} アリールとしてはフェニル、1ーナフチル、2ーナフ チル等が挙げられる。 C_{7-10} アラルキルスルホニルとしては、例えばベンジ ル、フェネチル等が挙げられる。スルホニルと結合したこれらの炭化水素基は置 換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていて もよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキ シル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロ ピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、例えばベンゾイル等のアリー ルカルボニル、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキ ルスルホニル)等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン

原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし 5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていて もよい低級アルキル基、1ないし 5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソプトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC1-6 アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

[0043]

R ^{b 2}で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては脂環式炭化水素基およびアリール基が挙げられる。

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロノニル等の C_{3-9} シクロアルキル、シクロヘプチル、シクロアルキル等)等、また1ーインダニル、2ーインダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2ーシクロペンテンー1ーイル、3ーシクロペンテンー1ーイル、2ーシクロヘキセンー1ーイル、3ーシクロペンテンー1ーイル、1ーシクロブテンー1ーイル、1ーシクロブテンー1ーイル、1ーシクロブテンー1ーイル、1ーシクロペンテンー1ーイルをの C_{3-6} シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2,4ーシクロペンタンジエンー1ーイル、2,4ーシクロヘキサンジエンー1ーイル、2,5ーシクロヘキサンジエンー1ーイル第の C_{4-6} シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。中でもシクロヘキシル等の C_{3-8} シルロアルキル基が好ましい。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、 例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、 4-4ンダニル、5-4ンダニル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、中で もフェニル、1-+フチル、2-+フチル等が特に好ましい。

 R^{b2} で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「置換基」としては R^{b1} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

 R^{b2} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては R^{b1} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

[0044]

 R^{b3} で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

 R^{b3} で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいフルファモイル基」および「スルホン酸由来のアシル基」は R^{b1} で示される「置換基を有していてもよいカルバモイル基」、「置換基を有していてもよいフルファモイル基」および「スルホン酸由来のアシル基」と同様なものがそれぞれ挙げられる。

 ${\sf R}^{\,b\,3}$ で示される「置換基を有していてもよい ${\sf C}_{\,1-4}$ アルキル基」における「 ${\sf C}_{\,1-4}$ アルキル基」としてはたとえばメチル、エチル、 ${\sf n}$ ープロピル、イソプロピル、 ${\sf n}$ ーブチル、イソブチル、 ${\sf t}$ e r t ーブチルなどが挙げられる。 ${\sf R}^{\,b\,3}$ で示される「置換基を有していてもよい ${\sf C}_{\,1-4}$ アルコキシ基」における「 ${\sf C}_{\,1-4}$ アルコキシ基」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、 ${\sf n}$ ーブトキシ、イソブトキシ、 ${\sf t}$ e r t ーブトキシなどが挙げられる。

 R^{b3} で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基」、「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」における「置換基」としては R^{b} 1 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げ

られる。

R^{b3}で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基とし ては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル 、ブチル、イソブチル、t -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル 基等)、カルボン酸由来のアシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル 、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル)、例えばベンゾイル等の C_{7-15} ア リールカルボニル等)、スルホン酸由来のアシル基(例えば、メチルスルホニル 、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル)、ハロゲン化されていて もよい C_{1-6} アルコキシーカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニ ル、2,2,2ートリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボ ニル、2,2,2ートリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、「置 換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていても よいイミドイル基(例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル 、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と 一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基 としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4 -モルホリニル、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等 の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC7-10アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル 等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

[0045]

Xで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

本発明の式(II)で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸

塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。

尚、一般式(II)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく 、以下、塩、水和物も含め化合物(II)と称する。

上記式(II)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(II)という)のなかでもつぎの化合物が好ましい。

(II-1) R b がハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基である化合物、

(II-2) R^{b1} が置換基を有していてもよい脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよいアリール基である化合物、

(II-3) $R^{b 1}$ が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、4) 置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、5) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、6) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルカノイル基、7) 置換基を有していてもよいアミノ基、8) 環状アミノ基、9) ハロゲン原子、10) ニトロ基、11) シアノ基、12) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、13) 置換基を有していてもよいスルファモイル基および14) スルホン酸由来のアシル基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物、

(II-4) R b1 が 1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、 2) 置換基を有していてもよい複素環基、 3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ

基、4)置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、5)置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、6)置換基を有していてもよいアミノ基、7)ハロゲン原子、8)ニトロ基および9)シアノ基から選ばれた1 ~4 個の置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物、

(II-5) R^{b1} が1) 置換基を有していてもよい炭化水素基、2) 置換基を有していてもよい複素環基、3) 置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、4) 置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、5) 置換基を有していてもよいアミノ基、6) ハロゲン原子および7) ニトロ基から選ばれた1~4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である化合物、

(II-6) R b2 が置換基を有していてもよい環状炭化水素基である化合物、

(II-7) R^{b3}がハロゲン、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基またはスルホン酸由来のアシル基である化合物、

(II-8) R^{b3}がハロゲンである化合物、

(II-9) R ^{b 4} が水素原子である化合物、

(II-10) nbが0である化合物、

(II-11) R^{b1} は第1 群から選ばれた置換基を有していてもよい第3 群から選ばれた炭化水素基を、 R^{b2} は第2 群から選ばれた置換基を有していてもよい第10 群から選ばれた環状炭化水素基または第2 群から選ばれた置換基を有していてもよい第4 群から選ばれた複素環基を、 R^{b3} はハロゲン原子、カルバモイル基、第11 群から選ばれた1 個を有していてもよいN-モノ置換カルバモイル基、第11 群から選ばれた1 個と第14 群から選ばれた1 個を有していたもよいN, N-ジ置換カルバモイル基、第17 群から選ばれた1 個を有していてもよいN-モノ置換スルファモイル基、第11 群から選ばれた1 個を有していてもよい1 の罪から選ばれた1 個を有していたもよい1 ののでは、第11 群から選ばれた1 個を有していたもよい1 ののでは、第11 群から選ばれた1 ののでは、第11 群から選ばれた1 ののでは、第11 群から選ばれた11 ののでは、第11 を有していたもよい11 を有していた。第11 を有していたもよい11 を有していたもよい。11 を有していため、11 を有していたもよい。11 を有していため、11 を有いなが、11 を有いなが、11

基を有していてもよいアミノ基、第9群から選ばれた環状アミノ基、ニトロ基ま たはシアノ基である化合物

(上記において、

[0046]

第1群は

- 1)第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第3群から選ばれた炭化水素基、2)第2群から選ばれた置換基を有していてもよい第4群から選ばれた複素環基、3)第2群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、4)第2群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、5)第2群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、6) C_{1-6} アルカノイル基、7)第8群から選ばれた置換基を有していてもよいアミノ基、8)第9群から選ばれた環状アミノ基、9)ハロゲン原子、10)ニトロ基、11)シアノ基12)カルバモイル基、13)第11群から選ばれた基で置換されたモノ置換カルバモイル基、13)第11群から選ばれた非で置換されたモノ置換カルバモイル基、14)第11群から選ばれた1個と第14群から選ばれたジ置換カルバモイル基、15)第17群から選ばれた環状アミノカルバモイル基、16)スルファモイル基、17)第11群から選ばれた基で置換されたNーモノ置換スルファモイル基、18)第11群から選ばれた基で置換されたNーモノ置換スルファモイル基、18)第
- 1) C_{1-6} アルコキシ基、2) ハロゲン原子、3) C_{1-6} アルキル基、4) C_{1-4} アルキニル基、5) アミノ基、6) 水酸基、7) シアノ基および8) アミジノ基、

`第3群は

1) C_{1-6} アルキル基、2) C_{3-8} シクロアルキル基および3) C_{6-14} アリール基、

第4群は

1) 第5群から選ばれた芳香族単環式複素環基、2) 第6群から選ばれた芳香族縮合複素環基および3) 第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和の非芳香族複素

環基、

第5群は

フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3ーチアジアゾリル、1,3,4ーチアジアゾリル、1,2,4ーチアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニル、

第6群は

[0047]

第7群は

オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルおよびピペラジニル、

第8群は

1) C_{1-6} アルキル、2) C_{1-6} アルカノイル、3) C_{7-13} アリールカ

ルボニル、4)ハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル、5) C_{1-6} アルキルイミドイル、6)ホルミルイミドイルおよび7)アミジノ、第9群は

1) 1-アゼチジニル、2) 1-ピロリジニル、3) 1-ピペリジニル、4) 4-モルホリニル、5) 1-ピペラジニルおよび 6) 4位に C_{1-6} アルキル、 C_{7-10} アラルキルまたは C_{6-10} アリールを有していてもよい1-ピペラジニル、

第10群は

 C_{3-9} シクロアルキル、1-4ンダニル、2-4ンダニル、 C_{3-6} シクロアルケニル、 C_{4-6} シクロアルカンジエニルおよび C_{6-14} アリール、第11群は

1)第12群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、2)第12群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基、3)第12群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基、4)第12群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{7-10} アラルキル基、5)第12群から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および6)第12群から選ばれた基で置換されていてもよい第13群から選ばれた複素環基、

第12群は

1)水酸基、2)アミノ基、3)第16群から選ばれた基でモノまたはジ置換されたアミノ基、4)ハロゲン原子、5)ニトロ基、6)シアノ基、7)ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および8)ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、

第13群は

環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から 選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む1)第5群および第6群 から選ばれた芳香族複素環基および2)第7群から選ばれた飽和あるいは不飽和 の非芳香族複素環基、

[0048]

第14群は

 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基および C_{7-10} アラルキル基

第15群は

1)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルスルホニル、2)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル、3)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル、4)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキルスルホニル、5)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、6)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、6)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルおよび7)第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキルスルホニル、

第16群は

 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{7-13} アリールカルボニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニル、

第17群は

1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、4-モルホリニルカルボニルおよび第18群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル、

第18群は

 C_{1-6} アルキル基、 C_{7-10} アラルキル基および C_{6-10} アリール基、第19群は

第 1 2群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{1-10} アルキルスルホニル、

第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルキルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{3-9} シクロアルケニルスルホニル、第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルおよび第12群から選ばれた置換基を有していてもよい C_{7-10}

アラルキルスルホニル、

[0049]

第20群は

1-アゼチジニルスルホニル、1-ピロリジニルスルホニル、1-ピペリジニルスルホニル、4-モルホリニルスルホニルおよび第18群から選ばれた基で置換されていてもよい1-ピペラジニルスルホニル、

をそれぞれ示す。)、

(II-12) R b1 が第 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい C $_{3-8}$ シクロアルキル基または第 1 群から選ばれた置換基を有していてもよい C $_{6-1}$ $_{4}$ アリール基である化合物、

(II-14) R^{b1} が1)置換基としてハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチルチオまたは二トロを有していてもよいフェニル、2)ナフチル、3)置換基として C_{2-3} アルコキシカルボニル、②フェニルまたは C_{3-1} 0つによれていてもしてい

てもよい C_{1-6} アルキル基または4)シクロヘキシル基、 R^{b2} が置換基としてハロゲン原子、メチル、メトキシまたはシアノを有していてもよいフェニル基、シクロヘキシル基または3-ピリジル基、 R^{b3} が0ハロゲン原子、2カルバモイル基、34-モルホリニルスルホニル基または4メチルスルホニル基、 R^{b4} が水素原子、 n^{b4} が水素原子、 n^{b4} の化合物、

(II-15) R^{b1} が置換基としてハロゲン原子または C_{1-3} アルキルを有していてもよいフェニル基、 R^{b2} が置換基としてハロゲン原子またはメチルを有していてもよいフェニル基、 R^{b3} が①ハロゲン原子、②カルバモイル基、③ N原子上に C_{1-6} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルの1または2個を有していてもよいスルファモイル基、第20群から選ばれた環状アミノスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基または C_{3-6} シクロアルキルスルホニル基、 R^{b4} が水素原子、n bが 0、p bが 0 または1 である上記(II-12)記載の化合物、

が好ましい。

[0050]

R^{c1}で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはアルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-プチル、n-プチル、n-プチル、n-プチル、n-ペンチル、n-プチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-ペンチル、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール・n-0パール・n-0パール・n-1のアルキル基(好ましくはn-1のアルキル等)等が挙げられる。該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール、n-0パール・

メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル9のC2-6アルケニル基等が挙げられる。該アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ブラピニル、1-ブチニル、1-ベンチニル、1-

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C_{3-9} シクロアルキル(好ましくは C_{3-8} シクロアルキル等)等、また1-4ンダニル、2-4ンダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-4ル、3-シクロペンテン-1-4ル、1-シクロペンテン-1-4ル、1-シクロペンテンー1ーイル、1-シクロペンテンーカンジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-4ル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-4ル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-4ル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-4ル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-4ル等の2,5-シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

[0051]

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-4ンダニル、5-4ンダニル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

 R^{c} 2 で示される炭素数 2 以上の炭化水素基としては、 R^{c} 1 で示される炭化

水素基のうち炭素数 2 以上のものが挙げられる。好ましくは $R^{c\ 1}$ で述べたもののうち、 C_{2-6} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルである。

R^{c1}とR^{c2}が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む環であってもよく、その例としてはたとえば、1ーアゼチジニル、1ーピロリジニル、1ーピペリジニル、1ーホモピペリジニル、ヘプタメチレンイミノ、1ーピペラジニル、1ーホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの単環、2ーイソインドリニル、1,2,3,4ーテトラヒドロー2ーイソキノリル、1,2,4,5ーテトラヒドロー3Hー3ーベンゾアゼピンー3ーイルなどの縮合環、インデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイルなどのスピロ環などの環状アミノ基が挙げられ、該環状アミノ基は該環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。

該置換基としては、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、ハロゲン 原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、および一般式: -Y C R Ca (式中、R Ca は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基 を有していてもよい複素環基を、 Y^{c} は結合手(単結合)、 $-CR^{cb}R^{cc}$ -、-COO-, -CO-, -CO-NR cb-, -CS-NR cb-, -CO-S-, -CS-S-, -CO-NR^{Cb}-CO-NR^{CC}-, -C(=NH)-NR^{Cb}-, -NR^{Cb}-, -NR^{Cb}-C O-, -NR cb-CS-, -NR cb-CO-NR cc-, -NR cb-CS-NR cc-, -N R C b - C O - O - , - N R C b - C S - O - , - N R C b - C O - S - , - N R C b - C S - S - \cdot -NR $^{\mathrm{c}\,\mathrm{b}}$ -C(=NH)-NR $^{\mathrm{c}\,\mathrm{c}}$ - \cdot -NR $^{\mathrm{c}\,\mathrm{b}}$ -SO $_{2}$ - \cdot -NR $^{\mathrm{c}\,\mathrm{b}}$ -NR $^{\mathrm{c}\,\mathrm{c}}$ - \cdot -O-, -O-CO-, -O-CS-, -O-CO-O, -O-CO-NR $^{\mathrm{c}\,b}$ -, -O-C(=NH)-N R^{cb} -, -s-, -so-, -so₂-, -so₂-N R^{cb} -, -s-co-, -s-cs-, -S-CO-N R ^{c b}-、-S-C S-N R ^{c b}-、-S-C (=N H)-N R ^{c b}-などを示し、 R cb、 R ccは水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有 していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基 を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基も しくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、カルボン酸由 来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基等を示す)で表される基などが挙げられる。

[0052]

R^{ca}で示される置換基を有していてもよい炭化水素基の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基としてはR^{c1}で示される脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基として述べたものがそれぞれ挙げられる。また該炭化水素基の置換基としては、後述のR^{c3}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基として述べたものが挙げられる。

前記 R^{ca} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、後述の R^{c3} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

前記R^{cb}およびR^{cc}で示される置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基としては後述のR^{c3}で示される置換基を有していてもよいアリールスルホニル基としては後述のR^{c3}で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基としてのべたものが挙げられる。

 $\mathbb{R}^{\ c\ 1}$ および $\mathbb{R}^{\ c\ 2}$ としては、両者が結合して窒素原子と共に置換基を有していてもよい複素環を形成しているのが好ましい。

さらに好ましくは、NR^{c1}R^{c2}が式:

【化21】

$$-N \longrightarrow -Y - R^m , \qquad -N \longrightarrow -R^m \\ \equiv \mathcal{R}(\mathfrak{z}) \qquad -N \longrightarrow -Y - R^m$$

(式中、 Y^c および R^{ca} は前記と同意義である)で示される基のときである。

ここで、 Y^c と R^c aは前記と同意義を示すが、 R^c aは特に置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。 $Y^c R^c$ aとしては置換基を有していてもよいベンジル基が特に好ましい。 また NR^c 1 R^c 2としては置換基を有していてもよい4-ベンジル-1-ピペリジニル基が特に好ましい。

[0053]

 R^{c3} で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては R^{c1} で示される炭化水素基と同様なものが挙げられ、なかでも C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基が好ましい。これらの例も R^{c1} で述べたものが挙げられる。

R^{c3}で示される置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサジアゾリル、1,3,4ーオキサジアゾリル、1,2,3ーチアジアゾリル、1,2,4ーチアジアゾリル、1,2,3ートリアゾリル、1,2,4ートリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基)及び芳香族縮合複素環基[例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1Hーインダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2ーベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2ーベンゾイソチアゾリル、1Hーベンゾトリアゾリル、ベンゾピラニル、1,2ーベンゾイソチアゾリル、1Hーベンゾトリアゾリル、ベンゾピラニル、インキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、

αーカルボリニル、βーカルボリニル、γーカルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a] ピリジル、イミダゾ〔1,2-a] ピリジル、イミダゾ〔1,2-b] ピリダンニル、イミダゾ〔1,2-b] ピリダル、イミダゾ〔1,2-b] ピリダシニル、イミダゾ〔1,2-b] ピリダラニル、イミダゾ〔1,2-b] ピリダラニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b] ピリダジニル等の8~12 員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)] などが挙げられる。

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

[0054]

R^{c3}で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基およびR^{c3}で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいイミドイル基、置換基を有していてもよいアミジノ基、置換基を有していてもよいオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、のロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素・ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、シアノ基、ニトロ基、カルボン酸由来のアシル基

、置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基、 置換基を有していてもよいアリールスルホニル基等が挙げられ、これらの任意の 置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換していてもよい。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

置換基としての「置換基を有していてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC3-7シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC3-6シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換基を有していてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、1 イソプロピル、1 ープチル、イソプチル、1 ープチル、1 ープチル の 1 ープチル の 1 ープテル の 1 ープチル の 1 ープテル の 1 ープトル の 1 ープ・アル の 1 ール の 1

プロピル等のC₁₋₆アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

[0055]

置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2ーメチルアリル、1ープロペニル、2ーメチルー1ープロペニル、1ーブテニル、2ーブテニル、3ープテニル、2ーエチルー1ーブテニル、2ーメチルー2ーブテニル、3ーメチルー2ーブテニル、1ーペンテニル、2ーペンテニル、3ーペンテニル、4ーペンテニル、1ーペンテニル、1ーヘキセニル、2ーヘキセニル、3ーペキセニル、4ーペキセニル、5ーヘキセニル等のC2ー6アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1ープロピニル、2ープロピニル、1ープチニル、2ープチニル、3ープチニル、1ーペンチニル、2ーペンチニル、3ーペンチニル、4ーペンチニル、1ーヘキシニル、2ーヘキシニル、3ーヘキシニル、4ーヘキシニル、5ーヘキシニル等のC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基(例えばフリル、チェニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル

、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3ーオキサジアゾリル、1,2,4ーオキサ ジアゾリル、1,3,4ーオキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3ーチアジアゾ リル、1,2,4ーチアジアゾリル、1,3,4ーチアジアゾリル、1,2,3ートリ アゾリル、1,2,4ートリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、 ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素 環基) 及び芳香族縮合複素環基 [例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、 ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイ ンダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチ アゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1 H-ベンゾトリアゾリル、キノリ ル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニ ル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、αーカルボリニ ル、β-カルボリニル、γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、 フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェ・ ナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリ ダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、 イミダブ $[1,5-\underline{a}]$ ピリジル、イミダブ $[1,2-\underline{b}]$ ピリダジニル、イミダ ゾ [1,2-a] ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-a] ピリジル、 1,2,4-トリアゾロ[4,3-b] ピリダジニル等の8~12員の芳香族縮合 複素環基 (好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼ ン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同 一または異なった複素環2個が縮合した複素環)]などが挙げられる。

[0056]

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等のC₁₋₆

アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等)等が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有してい てもよいイミドイル基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基 を有していてもよい水酸基」及び「置換基を有していてもよいチオール基」にお ける置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル 、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC 1-6 アルキル基等)、アシル基(例えば C_{1-6} アルカノイル(例えばホルミ ル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル等)、 C_{1-6} アル キルスルホニル(例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等)、C3-14 アリールスルホニル(例えばベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシーカルボニル(例えばトリ フルオロメトキシカルボニル、2,2,2ートリフルオロエトキシカルボニル、 トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2ートリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、置換基としての「置換基を有していてもよいアミノ基」に おける「アミノ基」は、置換基を有していてもよいイミドイル基(例えば、C₁ -6 アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)などで置換されて いてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成 する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニ ル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、モルホリノ、1-ピペラジニル及び 4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ ル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル 基(例えばベンジル、フェネチル等のC₇₋₁₀アラルキル基等)、アリール基 (例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆₋₁₀アリール基等) 等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の 環状アミノなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

[0057]

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバ・ モイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル 、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロ ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアル キル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC 6-10 アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の C_7 $_{-10}$ アラルキル基、好ましくはフェニル $_{-10}$ アルキル基等)、複素環基 (例えば前記したR^{c3}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」に おける置換基としての「複素環基」と同様のもの等)等が挙げられる。該低級ア ルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を 有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換基を有していても よいアミノ基 [該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、 プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシ ル等の C_{1-6} アルキル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピ オニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等)等の1又は2個 を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭 素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフ ッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換基を有していてもよい低級アルキル基、1 ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換基を 有していてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては 、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチ ル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基 等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては 、例えばメトキシ、エトキシ、nープロポキシ、イソプロポキシ、nーブトキシ 、イソブトキシ、secーブトキシ、tertーブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等 が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、 同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているの

が好ましい。

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカ ルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換力 ルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例 えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル 、 t ーブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、 C_{3-6} シク ロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ ヘキシル等)、 C_{7-10} アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ま しくはフェニルー C_{1-4} アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基 が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の 環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、モルホリノカルボニル 、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチ ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t ーブチル、ペンチル、ヘキシル等の C 1-6 アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC $_{7-}$ 10アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフ チル等のC₆₋₁₀アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカル ボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノーカルボニルなどが挙 げられる。

[0058]

「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」の置換基としては、前記した「置換基を有していてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイルの他、N-モノ置換スルファモイル基及びN,N-ジ置換スルファモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換スルファモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するスルファモイル基を意味し、該置換基としては、N-モノ置換カルバモイル基の置換基と同様のものが挙げられる。

「N,N-ジ置換スルファモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有する スルファモイル基を意味し、該置換基としては、N,N-ジ置換カルバモイル基 の置換基と同様のものが挙げられる。

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては遊離のカルボキシル 基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ア ラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec - ブトキシカルボニル、tert- ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシーカルボニル基等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の C_{1-3} アルコキシーカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1ーナフトキシカルボニル、2ーナフトキシカルボニル等の C_{7-12} アリールオキシーカルボニル基等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の C_{7-10} アラルキルオキシーカルボニル基等(好ましくは、 C_{6-10} アリールー C_{1-4} アルコキシーカルボニルなど)が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したNーモノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モ / 置換カルバモイル基」が窒素原子上に 1 個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の C_{1-6} アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアルキルスルフィニル基」及び「置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基」におけるアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC1-6アルキル基等の低級アルキル基が挙げられる。

置換基としての「置換基を有していてもよいアリールスルフィニル基」及び「置換基を有していてもよいアリールスルホニル基」におけるアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-14} アリール基等が挙げられる。

これらのアルキル、アリールの置換基としては、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換していてもよい。

[0059]

 $R^{c\,4}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は $R^{c\,3}$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、また $R^{c\,4}$ で示される置換基を有していてもよい複素環基は $R^{c\,3}$ で示される置換基を有していてもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

 E^{c} で示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等の C_{1-6} アルキレン、エテニレン等の C_{2-6} アルキニレン等が挙げられる。好ましいものは C_{1-5} アルキレンであり、もっとも好ましいものはトリメチレンである。

該2価の炭化水素基の置換基は、オキソ基以外のものであればよく、その具体例としては、たとえば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換基を有し

ていてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール(メルカプト)基、カルボン酸由来のアシル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素など)、ニトロ、シアノなどが挙げられる。置換基の数が1~3であってもよい。これらの置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基は、前記R c 3 で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

 J^{c} で示される置換基を有していてもよいメチン基における置換基としては前 \mathbb{R}^{c} で示される置換基を有していてもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

[0060]

 Q^c および R^c で示される置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基における2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基としては、 E^c で示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数 $1\sim3$ のものが挙げられる。

 Q^c および R^c で示される置換基を有していてもよい2 価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基における置換基としては、 E^c で示されるオキソ基以外の置換基を有していてもよい2 価の鎖状炭化水素基における置換基と同様なものが挙げられる。

R^{c5}で示されるカルボキシ基またはスルホン酸基の塩としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩、たとえばカルシウム、マグネシウム、ストロンチウムなどのアルカリ土類金属との塩の他、アンモニウム塩などが挙げられる。

式(III)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(III)という)のなかでも次の化合物が好ましい。

(III-1) R^{c1} が C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基で R^{c2} が C_{2-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基であるか、または R^{c1} と R^{c2} が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成しており、 R^{c3} が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基で、 R^{c4} が水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい 複素環基で、 E^{c} がオキソ基以外の置換基を有していてもよい C_{2-5} アルキレン基で、 G^{c} がCOまたは SO_{2} で、 J^{c} が窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基で、 J^{c} がで表れぞれ結合手または置換基を有していてもよい J^{c} もよい J^{c} がこのまたは J^{c} がそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい J^{c} もよい J^{c} がこのまたは J^{c} がそれぞれ結合手または J^{c} を有していてもよい J^{c} もよい J^{c} が J^{c} か J^{c} か

(III-2) R c 1 とR c が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成している化合物、

(III-3) 置換基を有していてもよい環がそれぞれ置換基を有していてもよい 1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基である上記(III-2) 記載の化 合物、

(III-4) 1-ピペリジニル基または1-ピペラジニル基の置換基が(1)ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいフェニルーC₁₋₄アルキル、(2)ヒドロキシを有していてもよいジフェニルメチル、(3)ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンゾイル、(4)2-フェニルエテン-1-イル、(5)ハロゲンを有していてもよいフェニル、(6)ヒドロキシ、(7)フェノキシまたは(8)ベンジルオキシである上記(III-3)記載の化合物、

(III-5) 置換基を有していてもよい環が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基である上記(III-2) 記載の化合物、

(III-6) 1-ピペリジニル基の置換基がベンゼン環にハロゲンを有していて もよいベンジル基である上記(III-5) 記載の化合物、 (III-7) R c3 が (1) C $_{1-6}$ アルキル基、 (2) C $_{3-8}$ シクロアルキル基、 (3) ヒドロキシ基を有していてもよいベンジル基、 (4) ナフチルメチル基、 (5) 置換基として(0) の口がンを有していてもよい (0) の (0) では、 (0) では、(0) では、 (0) では、(0) では、(0)

(III-8) R^{c3} が置換基として C_{1-4} アルキルもしくはハロゲンを有していてもよいフェニル基である化合物、

(III-9) E^{c} がヒドロキシを有していてもよい C_{2-6} ポリメチレンである化合物、

(III-10) R c4 が (1) 水素原子、(2) ①ハロゲン、②ピリジル、③モルホリノ、④フリル、⑤エチニルまたは⑥ C_{3-8} シクロアルキルを有していてもよい C_{1-6} アルキル、(3) ベンゼン環に①ハロゲン、② C_{1-4} アルキル、(3) ののがノー C_{1-4} アルキルまたは④ C_{1-4} アルコキシを有していてもよいフェニルー C_{1-4} アルキルまたは(4) C_{3-8} シクロアルキルである化合物、

(III-11) R c4 が①置換基としてハロゲンまたはフリルを有していてもよいC $_{1-4}$ アルキル基または②ベンゼン環にハロゲンを有していてもよいベンジル基である化合物、

(III-12) -N (R^{c1}) R^{c2} が置換基を有していてもよい1-ピペリジニル基、 E^{c} がトリメチレン基、 R^{c3} が置換基を有していてもよいフェニル基、 G^{c} がCO、 J^{c} がCHで、かつ Q^{c} および R^{c} がそれぞれメチレン基である化合物、

が好ましい。

[0061]

上記式中、B d で表される $^{-}$ NR d a $^{-}$ SO $_{2}$ $^{-}$ および $^{-}$ NR d a $^{-}$ CO $^{-}$ 中、R d a で示されるC $_{1-6}$ アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 $^{+}$ フル、ペンチル、ヘキシル

などが、 C_{2-6} アルケニル基としてはビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニルなどが、 C_{3-8} シクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。

 $\mathbf{R}^{d\ 1}$ で示されるハロゲン原子としてはたとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、 \mathbf{C}_{1-6} アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 \mathbf{t} ーブチル、ペンチル、ヘキシルなどが、 \mathbf{C}_{2-4} アルケニル基としては、たとえばビニル、 $\mathbf{1}$ -プロペニル、 $\mathbf{2}$ -プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルなどが、 \mathbf{C}_{1-4} アルカノイル基としては、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどが、 \mathbf{C}_{1} -4アルコキシ基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。

 $\mathbb{R}^{ ext{d} 2}$ で示されるハロゲンとしてはたとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

 $\mathbb{R}^{d\ 2}$ で示される「置換基としてハロゲンまたは \mathbb{C}_{1-4} アルコキシを有していてもよい \mathbb{C}_{1-6} アルキル」における \mathbb{C}_{1-6} アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 \mathbb{C}_{1-6} アルなどが挙げられ、置換基としてのハロゲンとしては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、また置換基としての \mathbb{C}_{1-4} アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、 \mathbb{C}_{1-4} アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、 \mathbb{C}_{1-4} アルコキシ、 \mathbb{C}_{1-4} アルコキシ、 \mathbb{C}_{1-4} アルコキシとしては、たとえばメトキシ、 \mathbb{C}_{1-4} アルコキシ、 \mathbb{C}_{1-4} アルコキシ

 $\mathbb{R}^{\ d\ 2}$ で示される $\mathbb{C}_{\ 1-4}$ アルカノイルアミノとしては、たとえばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどが挙げられる

 $R^{d\,2}$ で表される $SO_2NR^{d\,b}R^{d\,c}$ 、 $CONR^{d\,b}R^{d\,c}$ および $NR^{d\,b}R^{d\,c}$ で示される「置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、 $R^{d\,2}$ で示される「置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシを有していてもよい C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられ、「置換基としてハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシを有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基」としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられ、置換基としてのハロゲンとしては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、また置換基としての C_{1-4} アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、 R_{1-4} アルコキシとしては、たとえばメトキシ、 R_{1-4} アルコキシとしてないまた。 R_{1-4} アルコキシとしてないまた。 R_{1-4} アルコキシともののなどが挙じる。 R_{1-4} アルコキシとしている。 R_{1-4} アルコキシとしてないまた。 R_{1-4} アルコキシとものなどが挙じる。 R_{1-4} アルコキシとものなどが挙られる。

[0062]

 $R^{d\,2}$ で表される $SO_2NR^{d\,b}R^{d\,c}$ 、 $CONR^{d\,b}R^{d\,c}$ および $NR^{d\,b}R^{d\,c}$ 中、 $R^{d\,b}$ と $R^{d\,c}$ が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成する場合、該環状アミノ基としては、たとえば1)1- アゼチジニル、2)1- ピロリジニル、3)1- ピペリジニル、4)4- モルホリニル、5)1- ピペラジニルおよび 6)4 位に C_{1-6} アルキル(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1- ブラルキル(たとえばベンジル、フェネチルなど)または1- アリール(たとえばフェニル、1- ナフチル、1- ナフチルなど)を有していてもよい 1- ピペラジニルなどが挙げられる。

 R^{d2} で表されるNR da -SO $_2$ R dd 中、R da はB d で表される-ŃR da -SO $_2$ -および-NR da -CO-におけるR da の定義と同じである。

 $\mathbf{R}^{\mathbf{d}\; 2}$ で表される $\mathbf{SO}_{\mathbf{2}}\mathbf{R}^{\mathbf{d}\; \mathbf{d}}$ および $\mathbf{N}\,\mathbf{R}^{\mathbf{d}\; \mathbf{a}} - \mathbf{SO}_{\mathbf{2}}\,\mathbf{R}^{\mathbf{d}\; \mathbf{d}}$ 中、 $\mathbf{R}^{\mathbf{d}\; \mathbf{d}}$ で示される $\mathbf{C}_{\mathbf{1}-\mathbf{6}}$ アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプチル、 \mathbf{t} ープチル、ペンチル、ヘキシルなどが、 $\mathbf{C}_{\mathbf{3}}$

- 8 シクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどがそれぞれ挙げられる。

式(IV)、(IIId)および(IVd)において、 A^d で表される式(d^1)、(d^2)、(d^3)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d^3 0)、 d

該炭化水素基の置換基としては、たとえばハロゲン(たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-4} アルコキシ(たとえばメトキシ、エトキシ、n-7 ロポキシ、イソプロポキシ、n-7 トキシ、n-7 ロポキシ、イソプロポキシ、n-7 トキシ、n-7 トキシ、n-7 トキシ、n-7 トキシなど)、フェニル、n-7 ロピル、イソプロピル、n-7 ロピル、イソプロピル、n-7 チル、スタール、n-7 ロピル、イソプロピル、n-7 チル、スタール、n-7 ロピル、イソプロピル、n-7 チル、スタール、n-7 カルバモイル、n-7 カルバモイル、スルファモイルなどが挙げられる。上記の中でも、該炭化水素基がn-1 カルバモイル、スルファモイルなどが挙げられる。上記の中でも、该炭化水素基がn-1 カルボモイル、n-1 アルキルであるとき、その置換基としてはハロゲン、n-1 アルキルであるとき、その置換基としてはハロゲン、n-1 アルキルであるとき、その置換基としてはハロゲン、n-1 アルキルおよびn-1 アルコキシが好ましく、該炭化水素基がn-1 アルキルおよびn-1 アルコキシが好ましく、该炭化水素基がn-1 アルキルおよびn-1 アルコキシ、n-1 アルコキシ、n-1 アルコキシ、n-1 アルカノイルアミノ、カルバモイルおよびスルファモイルが好ましい。

[0063]

 R^{d3} で示される置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基における C_{1-4} アルコキシとしては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられ、 R^{d3} で示される置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基における置換基としてはたとえばハロゲン(たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、フェニルなどが挙げられる。

 $R^{d 3}$ で示される置換基を有していてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他、たとえば C_{1-6} アルキルアミノ(たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、 t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノなど)、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ(たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなど)、 C_{1-4} アルコキシアミノ(たとえばメトキシアミノ、エトキシアミノ、n-プロポキシアミノ、イソプロポキシアミノ、n-ブトキシアミノ、イソプトキシアミノ、sec-ブトキシアミノ、tert-ブトキシアミノなど)などが挙げられる。

 $\mathbf{R}^{\mathbf{d}\,\mathbf{4}}$ および $\mathbf{R}^{\mathbf{d}\,\mathbf{5}}$ で示される $\mathbf{C}_{1\,-6}$ アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 \mathbf{t} ーブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

 $R^{d \ 6}$ で示される C_{1-6} アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、 C_{2-6} アルケニル基としては、たとえばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ヘキセニルなどが挙げられる。

式(IV)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(IV)という)のなかでも次の化合物が好ましい。

(IV-1) R d3 が 1) 置換基としてハロゲン、 C_{1-4} アルコキシまたはフェニルを有していてもよい C_{1-6} アルキル基、2) C_{2-6} アルケニル基、3) C_{2-6} アルキニル基、4) 置換基としてハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは、 C_{1-4} アルコキシを有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、5) 置換基としてハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、シアノ、ヒ

ドロキシ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、カルバモイルまたはスルファモイルを有していてもよい C_{6-10} アリール基、基 6)置換基としてハロゲンまたはフェニルを有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基または 7)置換基として 1 または 2 個の C_{1-6} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシを有していてもよいアミノ基である化合物、

(IV-2) R $^{d \ 3}$ が 1) C_{1-6} アルキル基、 2) C_{2-6} アルケニル基、 3) C_{3-8} シクロアルキル基、 4) C_{1-4} アルコキシ基または 5) 置換基として 1 6 アルキルまたは 1 4 アルコキシを有していてもよいアミノ基、 2 4 が 2 2 2 2 2 3 が 2 3 3 4 および 2 3 が 4 それぞれ同一または異なって水素原子またはメチル基、 2 R 3 が 4 および 2 3 が 4 5 が 5 5 が 5

【化22】

$$R^{\text{dis}} X^{\text{di}} N$$
 (d 5a)

(ただし、R $^{d \ 3}$ a はC $_{1-6}$ アルキル基を、X $^{d \ 1}$ は一SO $_{2}$ -または一CO -を、nd1は1または2を、R $^{d \ 6}$ a はヒドロキシ基またはメチル基をそれぞれ示す)で表される基、r $^{d \ 6}$ a が一CH $_{2}$ -、p d および d dがそれぞれの、1または2、R $^{d \ 1}$ がハロゲン原子、メチル基、R $^{d \ 2}$ がハロゲン、C $_{1-4}$ アルコキシ、ニトロ、C $_{1-4}$ アルカノイルアミノ、SO $_{2}$ NR $^{d \ b}$ R $^{d \ c}$ 、SO $_{2}$ R $^{d \ d}$ 、CONR $^{d \ b}$ R $^{d \ c}$ 、NR $^{d \ b}$ R $^{d \ c}$ またはNR $^{d \ a}$ -SO $_{2}$ R $^{d \ d}$ (ただし、R $^{d \ a}$ は水素原子、C $_{1-6}$ アルキル基、C $_{2-6}$ アルケニル基またはC $_{3-8}$ シクロアルキル基、R $^{d \ b}$ およびR $^{d \ c}$ は同一または異なって

水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を示すか、または R^{db} と R^{dc} が結合して窒素原子と共に環状アミノ基を形成していてもよく、 R^{dd} は C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を示す)である化合物、

などが好ましい。

上記式 (e I) 中、R $^{e 1}$ で示される「置換されていてもよい $5 \sim 6$ 員環基」 の「5~6員環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、シクロペン タン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエ ン、シクロヘキサンジエンなどの5~6員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェ ン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチ アゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、 ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれ た1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環、テトラヒ ドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジ ン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピ ペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン 、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチ オピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテ 口原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環などから水素原子1個を除 いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「5~6員環」としては、ベ ンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピ ロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒド ロピラン(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい

[0065]

R^{e1}で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が 有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換 されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化さ れていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていても よいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置 換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換 されていてもよい芳香族基などが用いられる。

 $R^{e\,1}$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

R^{el}の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとし ては、直鎖状または分枝状の炭素数1~10のアルキル、例えばメチル、エチル 、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチ ル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})ア ルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては 、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基 、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ 、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン 、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状 アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例 、カルボキシル、C $_{1\,-\,4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC $_{1\,-\,4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化さ れていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブ トキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化され ていてもよい C_{1-4} アルコキシー C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシメトキシ 、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリ フルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセ チル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニ ル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が 好ましい。

[0066]

R^{el}の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロ アルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、 'シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC₃₋₇シクロアルキルなどが挙げられ る。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換され ていてもよいチオール基(例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換さ れていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} $_4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリ ・ン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキ シル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカ ルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていても よい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ト リフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよ い C_{1-4} アルコキシ $-C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシ エトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエ トキシエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロ ピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタン スルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0067]

- $R^{e\,1}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 シクロヘプチルなどのC₃₋₇シクロアルキル;テトラヒドロフラニル、テトラ

ヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、 モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピ ラニルなどの1~2個のヘテロ原子を含有する飽和の5~6員複素環基など(好 ましくはテトラヒドロピラニルなど);などが挙げられる);

- (3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは 低級 (C_{2-6}) アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
 - (5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル $-C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);
 - (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる);
 - (7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などの置換基が挙げられ、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、デトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カ

ルバモイル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジС $_{1-4}$ アルキルカルバモ イルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロ メチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{\,1\,-\,6}$ アルコキ シ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、 トリフルオロエトキシなど;好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-4} ア ルコキシ)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルな ど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニル など)、置換されていてもよい5~6員の芳香族複素環〔例、フラン、チオフェ ン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチ アゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、 ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれ た1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環など;該複 素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭素、 ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル 基、ハロゲン化されていてもよいC $_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、 メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、 メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフル オロエトキシなど)、ホルミル、C $_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピ オニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンス ルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。] などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0068]

 $R^{e\,1}$ の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^{e\,1}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-1} 0 アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙

げられる);

- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルー C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) が挙 げられる) などが好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシ クロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキル、および(4)置換され ていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ 素,塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよ いチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていても よいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキル アミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモ ルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステ ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_1 $_{-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノС $_{1\,-4}$ アルキルカルバモイル 、ジ $\mathbf{C}_{\;1\;-\;4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $\mathbf{C}_{\;1\;-\;4}$ $_4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロ メトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{\,1\,-\,4}$ アルコキシー C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、 エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエト キシなど)、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルな ど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニル など)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

 $R^{e\,1}$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^{e\,1}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を $1\sim 2$ 個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なか

- でも(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 $2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数 $2 \sim 4$ のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 $1 \sim 4$ のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、デトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6 員の環状アミノなど)

、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシー C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

また、R^{el}の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の 置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラ ジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなど の5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上 に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は 、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、 塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチ オール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよい アミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アルキルアミ ノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホ リン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化 またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} ア ルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメト キシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アル コキシーC₁₋₄アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エト キシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど) 、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

[0069]

 $R^{e \ 1}$ の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

(1) 水素、

- (2)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (3)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 $2\sim1$ 0のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニル メチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよい 5~6 貝の単環の芳香族基 (例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる) などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2 シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等) が挙げられ、上記した (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および (6) 置換されていてもよい5~6 員の単環の芳香族

基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭素、ヨ ウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、 チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、 アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒド ロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール 、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化 されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカル ボニル、カルバモイル、モノС $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジС $_{1-4}$ アルキ ルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、 メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフル オロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシー C_{1-4} $_4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、 トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミ ル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アル キルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げら れ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

 $R^{e\ 1}$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、(1)水素、

- (2)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (3)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(<math>C_{2-6}$)アルケニルなどが挙げられる);

- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) など がカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級(C $_{1}$ $_{-}$ 6) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニ ル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフ トキシカルボニルなど) などが挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよい アルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていて もよいアルケニル、 (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および (6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換され ていてもよいチオール基(例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換さ れていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} $_4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリ ン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキ シル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカ ルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていても よい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ト リフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよ い C_{1-4} アルコキシー C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシ エトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエ トキシエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロ ピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタン スルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0070]

 $R^{e\ 1}$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラ

ゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラ ゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5~6員 の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、 ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、 キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン などの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基として は、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸 基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオな ど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミ ノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジ ン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環 状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} $_4$ アルキルカルバモイル、ジ $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化 されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチル など)、ハロゲン化されていてもよいC $_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エト キシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシな ど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

かかる ${\sf R}^{\,e\,1}$ の置換基は、 $1\sim4$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 ${\sf R}^{\,e\,1}$ で示される「置換されていてもよい $5\sim6$ 員環」の「 $5\sim6$ 員環」が 2 個以上の置換基を有する場合、これらのうち、 2 個の置換基が互いに結合して、例えば、低級(${\sf C}_{1-6}$)アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級(${\sf C}_{1-6}$)アルキレンオキシ(例、 $-{\sf CH}_2-{\sf O}-{\sf CH}_2-{\sf C}-{\sf C}$

 $_{2}^{-CH}_{2}^{-}$, $_{-S-CH}_{2}^{-}$ CH $_{2}^{-}$ CH $_{2}^{-}$ CH $_{2}^{-}$, $_{-S-C(CH}_{3}^{-})$ (CH_3) $-CH_2$ $-CH_2$ - など)、低級(C_{1-6})アルキレンジオキシ(例 $, -O-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2-O-, -O-CH_2-CH_2 CH_2-O-$ など)、低級(C_{1-6})アルキレンジチオ(例、 $-S-CH_2$ s-, $-s-ch_2-ch_2-s-$, $-s-ch_2-ch_2-ch_2-s-$ zz)、オキシ低級(C $_{1-6}$)アルキレンアミノ(例、 $_{-0-CH_2-NH-$ 、 $_{-}$ $O-CH_2-CH_2-NH-など)$ 、オキシ低級(C_{1-6})アルキレンチオ(例、-O-CH₂-S-、-O-CH₂-CH₂-S-など)、低級(C₁₋₆)アルキレンアミノ(例、 $-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2$ $-CH_2-$ など)、低級(C_{1-6})アルキレンジアミノ(例、 $-NH-CH_2$ -NH-、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級(C_{1-6})アル キレンアミノ(例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など)、低級(C_{2-6})アルケニレン(例、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2 CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ など)、低級 ($C_4 _{6}$) アルカジエニレン (例、-CH=CH-CH=CH-など) などを形成して いてもよい。

さらに、R^{e1}の置換基2個が互いに結合して形成する2価の基は、R^{e1}で示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基(ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい方のボキシル基、置換されていてもよい方の形式をはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい方面が表面である。

[0071]

 $R^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい $5\sim 6$ 員環基」の「 $5\sim 6$ 員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級(C_{1-4})アルコキシ化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル(例、メチル、

エチル、tーブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級(C_{1-4})アルコキシ化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tーブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシ、プロポキシ、プロポキシ、プロポキシ、ブトキシストキシ、メトキシオトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシーの近れなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、 $1\sim2$ 個の低級(C_{1-4})アルキル、ホルミルまたは低級(C_{2-4})アルカノイルで置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、 $5\sim6$ 員の環状アミノ基(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど)などが挙げられる。

 $X^{e\,1}$ および $X^{e\,2}$ で示される「直鎖部分を構成する原子数が1 ないし4 個である2 個の基」としては、例えば、- (CH_2) $_{e\,a}$, - [$e\,a$ は $1\sim 4$ の整数(好ましくは $1\sim 2$ の整数)を示す]、- (CH_2) $_{e\,b}$, - $X^{e\,3}$ - [$e\,b$ は $0\sim 3$ の整数(好ましくは $0\sim 1$ の整数)を示し、 $X^{e\,3}$ は置換されていてもよいイミノ基(例、低級(C_{1-6})低級アルキル、低級(C_{3-7})シクロアルキル、ホルミル、低級(C_{2-7})低級アルカノイル、低級(C_{1-6})低級アルコキシーカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子(例、- S (O) $_{e\,m}$ - ($e\,m$ は $0\sim 2$ の整数を示す)など)を示す]、- CH=CH-、<math>- $C\equiv C-$ 、- CO-NH-、<math>- SO_2-NH- などが挙げられる。これらの基が W^e と結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、 $X^{e\,1}$ の場合、右側の結合手を介して W^e と結合するのが好ましく、 $X^{e\,2}$ の場合、左側の結合手を介して W^e と結合するのが好ましい。

 $X^{e\ 1}$ としては、結合手、 $-(CH_2)_{e\ b}, -O-[e\ b]$ は 0 、 1 または 2 の整数(好ましくは $0\sim 1$ の整数)を示す]、 $-C\equiv C-$ などが好ましく、結

合手がさらに好ましい。

 $X^{e\,2}$ としては、 $-(CH_2)_{e\,a}$, $-[e\,a']$ は $1\sim2$ の整数を示す]、 $-(CH_2)_{e\,b}$, $-X^{e\,3}$ $-[e\,b']$ は $0\sim1$ の整数を示し、 $X^{e\,3}$ は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す]、-CH=CH-、-CO-NH-、 $-SO_2-NH-$ などが好ましく、-CO-NH-がさらに好ましい。

[0072]

上記式 (e I) 中、W e で示される式:

【化23】

(式中、環 A^e および環 B^e はそれぞれ置換されていてもよい $5\sim7$ 員環を示し、 $E_{e\,1}$ および $E_{e\,4}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_{e\,2}$ および $E_{e\,3}$ はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子(例、 $-S(O)_{e\,m}$ ー($e\,m$ は $0\sim2\,o$ 整数を示す)など)または酸素原子を示し、 $e\,a$ および $e\,b$ はそれぞれ単結合または二重結合であることを示す)で表される $2\,m$ の基は、それぞれ



(式中の各記号は前記と同意義)のような様式で隣接する $X^{e\ 1}$ および $X^{e\ 2}$ と結合していることを示す。

上記式(eI)中、A^eで示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員環」としては、C₅₋₇シクロアルカン(例、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等)、C₅₋₇シクロアルケン(例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、3-シクロペンテン、0例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等)などの5~7員(好ましくは5~6員)の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素;ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素;酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5~7員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等;などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5~6員の芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3ーオキサジアゾール、1,2,4ーオキサジアゾール、フラザン、1,2,3ーチアジアゾール、1,2,4ーチアジアゾール、1,3,4ーチアジアゾール、1,2,3ートリアゾール、1,2,4ートリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリ

ジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピン等の5~7員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)など、あるいは前記した芳香族単環式複素環の一部又は全部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素環などが挙げられる。

[0073]

 A^e で示される「置換されていてもよい $5\sim7$ 員環」の「 $5\sim7$ 員環」としては、 $5\sim6$ 員の芳香環が好ましく、さらにベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン(好ましくは、6 員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

 A^e で示される「置換されていてもよい $5\sim7$ 員環」の「 $5\sim7$ 員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい \sim 6 員環基」の「 $5\sim6$ 員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかる A^e の置換基は、 $1\sim4$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、 $E_{e\,1}$ および $E_{e\,2}$ で示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

上記式 (e I) 中、B e で示される「置換されていてもよい $5 \sim 7$ 員環」の「 $5 \sim 7$ 員環」としては、例えば

式:

【化25】



で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい 5 ~ 7 員環など が挙げられる。

[0074]

上記式中、 Y^e で示される2価の基は、環Beが置換されていてもよい $5\sim7$ 員環を形成する2価の基を示し、例えば、

- (1) $-(CH_2)_{eal}$ $-O-(CH_2)_{ea2}$ $-(ea_1$ および ea_2 は同一または異なって 0 , 1 または 2 を示す。但し、 ea_1 および ea_2 との和は 2 以下である)、
- -O-(CH=CH)-, -(CH=CH)-O-,
- (2) $-(CH_2)_{eb1}-S(O)_{em}-(CH_2)_{eb2}-(emは0~2の整数を示し、eb_1 およびeb_2 は同一または異なって0,1または2を示す。但し、eb_1 およびeb_2 との和は2以下である)、$
 - $-S(O)_{em}-(CH=CH)-, -(CH=CH)-S(O)_{em}-,$
 - (3) $-(CH_2)_{ed1}$ $-(ed_1 ld1, 2または3を示す)、<math>-CH_2$ $-(CH_2 ld1)$ $-(CH_2 ld1)$ -(C
 - $(4) (CH_2)_{e 1} NH (CH_2)_{e 2} (e_1)$ および e_2 は同一または異なって e_1 ないで e_2 との和は e_2 との和は e_3 以下である e_3 、 e_4 、 e_5 、 e_5 、 e_6 (e_5 との e_6 (e_5 との e_7 、 e_7 、 e_7 (e_7 、 e_7 (e_8 との e_7 との e_8 といずれかが e_7 を示し、他方は e_8 または e_7 といずれかが e_7 を示し、他方は e_8 または e_7 といずれかが e_7 を示し、他方は e_8 を示す)などが挙げられる。 其体的には、例えば、 e_8 を一(e_8 を) を示し、他方は e_8 を示す)などが挙げられる。 其体的には、例えば、 e_8 を e_8 を を を を を できまし、 e_8 を を を できまし、 e_8 を を を を を できまし、 e_8 を e_8 を を で e_8 を を e_8 を を e_8 を を e_8 e_8 e_8

また、該 2 価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、 R $^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい 5 \sim 6 員環基」の「 5 \sim 6 員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられるが、なかでも、低級(C_{1-3})アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、オキソ、水酸基などが好ましい。さらに、該 2 価の基としては、-O-C(O)-C(O)

(環 A^e を起点とした結合を示す)などのようなものでもよい。かかる2価の基の置換基は、 $1\sim4$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または異なって置換していてもよい。置換位置は、該2価の基に結合可能であればいずれでもよい。

[0075]

 Y^e で示される 2 価の基としては、環 A^e を起点として $-Y^e$, $-(CH_2)_e$ m, $-(Y^e)$ は $-S(O)_{em}$ $-(emt0 \sim 2 one 数を示す)$ 、-O-、-N H - または $-CH_2$ - を示し、em は $0 \sim 2 one 数を示す)$ 、-CH=、-C H = CH - 、-N= CH - 、 $-(CH_2)_{em}$, $-Y^e$, $-(Y^e)$ は $-S(O)_{em}$ $-(emt0 \sim 2 one 数を示す)$ 、-O-、 $-NH-または <math>-CH_2$ - を示し、em は $0 \sim 2 one 数を示す)$ 、 $-CH=N-などの基が好ましく、なかでも 環 <math>A^e$ を起点として $-Y^e$, $-(CH_2)_{em}$, $-(Y^e)$ は $-S(O)_{em}$ $-(emt0 \sim 2 one 数を示す)$ 、-O-、 $-NH-または <math>-CH_2$ - を示し、- em は - 2 - 2 - 2 - 2 - 3 - 3 - 3 - 4 - 3 - 4 - 4 - 5 - 6 - 6 - 6 - 7 - 6 - 7 - 8 - 7 - 9 - 9 - 1 - 9 - 9 - 1 - 1 - 9 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 2 - 3 - 2 - 3 - 4 - 3 - 3 - 3 - 4 - 3 - 3 - 3 - 4 - 3 - 4 - 3 - 4 - 3 - 4 - 5 - 2 - 3 - 4 - 3 - 4 - 4 - 5 - 9 - 4 - 4 - 5 - 9 - 9 - 1 - 9 -

 B^e で示される「置換されていてもよい $5\sim7$ 員環」の「 $5\sim7$ 員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい $5\sim6$ 員環基」の「 $5\sim6$ 員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられる。また、かかる B^e の置換基は、 $1\sim4$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、 $E_{e\,3}$ の位置は無置換であることが好ましい。

上記式 (e I) 中、 E_{e3} および E_{e4} がそれぞれ置換されていてもよい炭素原子 (好ましくは無置換の炭素原子) であり、 E_{e3} もが二重結合である化合物が好ましい。

上記式 $(e\ I)$ 中、 $Z^{e\ 1}$ で示される「2価の環状基」としては、 $R^{e\ 1}$ で示される「置換されていてもよい $5\sim6$ 員環基」の「 $5\sim6$ 員環」と同様なものから水素原子2個を除いて形成される基などが挙げられ、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピ

ペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピランなどから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく、とりわけベンゼン、シクロヘキサン、ピペリジン(好ましくはベンゼン)から水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく用いられる。

[0076]

 $Z^{e\,1}$ で示される「 $Z^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい $Z^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい $Z^{e\,1}$ で示される「置換基」と同様な置換基を有していてもよいが、 $Z^{e\,2}$ の出りない $Z^{e\,2}$ の置換基を有していないことが好ましく、また、 $Z^{e\,1}$ が6員の $Z^{e\,2}$ のの環状基(好ましくはフェニレン)であるとき、 $Z^{e\,2}$ の置換位置は $Z^{e\,2}$ のパラ位であることが好ましい。

上記式 $(e\ I)$ 中、 $Z^{e\ 2}$ で示される「直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基」は、置換基を有していてもよい炭素数1ないし4の炭化水素鎖を有する2価の基(例、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレンなど、好ましくは、 C_{1-3} アルキレン、さらに好ましくはメチレン)などが挙げられる。

 Z^{e^2} で示される 2 価の基としては、直鎖部分を構成する炭素原子数が 1 ないし 4 個である 2 価の鎖であればいずれでもよく、例えば $-(CH_2)_{e \ k \ 1}^{-(e \ k_1)_{e \ k \ 2}^{-(CH_2)_{e \ k \ 2}^{-(CH_2)_{e$

[0077]

 $X^{e\,1}$, $X^{e\,2}$ および $Z^{e\,2}$ で示される2価の基は、任意の位置(好ましくは 炭素原子上)に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を 構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級(C_{1-6})アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 イソブチル、 $S_{e\,c}$ ーブチル、 $C_{e\,c}$ のクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級(C_{2-7})アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数 $1\sim 6$ の低級アルキル(好ましくは、 C_{1-3} アルキル)、水酸基、オキソなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $-P(O)(OR^{e^7})(OR^{e^8})$ [式中、 R^{e^7} および R^{e^8} はそれぞれ水素、炭素数 $1\sim 6$ のアルキル基または炭素数 $3\sim 7$ のシクロアルキル基を示し、 R^{e^7} および R^{e^8} は互いに結合して $5\sim 7$ 員環を形成していてもよい]で表されるものが挙げられる。

上記式中、 R^{e7} および R^{e8} で表される炭素数 $1\sim 6$ のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、 1 も 1 も 1 に 1

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル化されたカルボキシル基としては、カルボキシル基と炭素数 $1 \sim 6$ のアルキル基または炭素数 $3 \sim 7$ のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、secーブトキシカルボニル、tertーブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0078]

 $Z^{e\,2}$ で示される2価の基としては、置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン、なかでも C_{1-3} アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンが好ましい。

さらに、 $Z^{e 2}$ で示される2価の基としては、ベンゼン環を起点として $-Z^{e}$ ' $-(CH_2)_{en}$ - または $-(CH_2)_{en}$ - Z^{e} ' $-(Z^{e}$ ' は- - CH (OH) - 、- C (O) - または- CH $_2$ - を示し、- enは0 \sim 2 の整数を示し、各メチレン基は1 \sim 2 個の同一または異なった置換基を有していてもよい)で表される基、なかでも、ベンゼン環を起点として- Z^{e} ' $-(CH_2)_{en}$ $-(Z^{e}$ ' は- CH (OH) - 、- C (O) - または- CH $_2$ - を示し、- enは0 \sim 2 の整数(好ましくは、- enは0 を示す)を示し、各メチレン基は1 \sim 2 個の同一または異なった置換基を有していてもよい)で表される基、とりわけ、メチレンが好ましい。

上記式 (e I) 中、R $^{e 2}$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」 としては、1~2個の置換基を有していてもよいアミノ基、3個の置換基を有し 、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原 子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なって いてもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、 $-N^+(R^e)_3$ 、 $-N^+(R^e)_3$ Re)2Re'および-N+ReRe'Re', (Re、Re'およびRe', はそれぞ れ異なって、水素または置換基を示す)のいずれのタイプのアミノ基であっても よい。また、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基のカウンター・ アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、C1 、Br 、I など) などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導され る陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マ レイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホ ン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギ ン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられ るが、なかでも、Cl 、Br 、I などが好ましい。

[0079]

該アミノ基の置換基としては、

- (1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどの C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ナトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど(好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位(好ましくは、4位)が好ましい;
- (2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく;
- (2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ[2.2.1] ヘプチル、ビシクロ[2.2.2] オクチル、ビシクロ[3.2.2] オクチル、ビシクロ[3.2.2] ノニルなど(好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ[2.2.1] ヘプチルなど)の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい;
- (3) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);

- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロベキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニル メチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル $-C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる);
- (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数 $2\sim4$ のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 $1\sim4$ のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、炭素数 $1\sim4$ のアルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tertーブトキシカルボニルなど)、炭素数 $7\sim1$ 0のアラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)などが挙げられる);
- (7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど);
- (8) 置換されていてもよい複素環基(例えば、フラン、チオフェン、ピロール 、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イ ソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、 トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種の ヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除い て形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、 オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラ ゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン 、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒド ロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテ ロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて 形成される基など;好ましくは、5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を 除いて形成される基など;さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン 、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有 する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など)な どの置換基が挙げられる。また、該アミノ基の置換基同士が結合して、ピペリジ

ン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどの 5 ~ 7 員の環状アミノを形成していてもよい。

[0080]

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよい シクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されてい てもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置 換されていてもよいアシル、(7)置換されていてもよいアリール、および(8)置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4}) アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メ トキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオ ロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、- $O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセ チル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニ ル、エタンスルホニルなど)、フェニルー低級(C_{1-4})アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラ ヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロ ール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミ ド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、С $_{1-4}$ アルコキシ カルボニル、カルバモイル、モノС $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジС $_{1-4}$ ア ルキルカルバモイルなど)、低級(C_{1-4})アルコキシーカルボニル、低級(C_{7-10}) アラルキルオキシーカルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン 、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、ハロゲン化されてい てもよい低級(C_{1-4})アルコキシ、フェニルー低級(C_{1-4})アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数と しては、1~3個が好ましい。

[0081]

上記式(e I)中、R $^{e 2}$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」は、好ましくは(1)ハロゲン、シアノ、水酸基または C_{3-7} シクロアルキルを $1\sim3$ 個有していてもよい直鎖または分枝状の低級(C_{1-6})アルキル;

- (2)ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキルまたはフェニルー低級(C_{1-4})アルキルを $1\sim3$ 個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1 個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数 $1\sim2$ の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよいC $_{5-8}$ シクロアルキル(例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ [2.2.1] ヘプチルなど);
- (3)ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキルまたは ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシを $1\sim3$ 個有していて もよいフェニルー低級(C_{1-4})アルキル;
- (4)ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキルまたは ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシを $1\sim3$ 個有していて もよいフェニル;および
- (5)ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシー低級(C_{1-4})アルコキシ、フェニルー低級(C_{1-4})アルキル、シアノまたは水酸基を $1\sim3$ 個有していてもよい $5\sim6$ 員の芳香族複素環基(例、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどから水素原子1個を除いて形成される基)から選ばれる置換基を $1\sim3$ 個有していてもよいアミノ基である。

上記式(eI)中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イ

ソキサゾール、テトラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~3個を含有していてもよい5~6員の芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロへプタン、アザシクロオクタン(アゾカン)などの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~3個を含有していてもよい5~8員の非芳香族複素環などが挙げられ、これらの含窒素複素環は、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン(キヌクリジン)など(好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するピペリジンなど)の架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。

上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ピリジン、イミダゾール、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビシクロ [2.2.2] オクタン (好ましくは、6 員環) が好ましい。

該「含窒素複素環」の窒素原子は、4級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、C1ー、Brー、Iーなど)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、アトルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、C1ー、Brー、Iーなどが好ましい。

該「含窒素複素環基」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介してZ ^{e 2} で 示される二価の基に結合していてもよく、2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - ピ ペリジニルなどのように環構成炭素原子上で結合していてもよいが、 【化26】

などのように環構成窒素原子上で結合するのが好ましい。

[0082]

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ 素,塩素、臭素、ヨウ素など)、置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキ ル、置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシ、置換されていてもよい フェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル-低級(C_{1-4})アル キル、置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基 、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ 、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン 、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状 アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例 、カルボキシル、C $_{1\,-\,4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC $_{1\,-\,4}$ アルキルカルバモイル、ジ \mathbf{C}_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、低級(\mathbf{C}_{1-4} $_4$)アルコキシーカルボニル、ホルミル、低級(C_{2-4})アルカノイル、低級 (C_{1-4}) アルキルスルホニル、置換されていてもよい複素環基(例えば、フ ラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサ ゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン 、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素 原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。また、該「含窒素複素環」の窒素原子は酸化されていてもよい。

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよ い低級(C_{1-4})アルキル」、「置換されていてもよい低級(C_{1-4})アル コキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノま たはジフェニルー低級(C_{1-4})アルキル」、「置換されていてもよい C_{3-4} 7シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有して いてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭素、ヨウ 素など)、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、低級(C_{3} $_{-10}$)シクロアルキル、低級(C_{3-10})シクロアルケニル、ハロゲン化さ れていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメ トキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、 アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスル ホニル、エタンスルホニルなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレン ジオキシ、エチレンジオキシなど)、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていて もよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されてい てもよいアミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アル キルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チ オモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エ ステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} P N I N N I $\mathit{I$ イル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、低級(C_{1-4})アルコキシーカルボニルなどが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

[0083]

上記式(e I)中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、(1)ハロゲン、(2)シアノ、(3)水酸基、(4)カルボキシル基、(5)低級(C_{1-4})アルコキシーカルボニル、(6)ハロゲン、水酸基または低級(C_{1-4})アルコキシで置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、(7)ハロゲン、水酸基または低級(C_{1-4})アルコキシで置換されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、、水酸基、低級(C_{1-4})アルコキシ、(8)ハロゲン、低級(C_{1-4})アルキル、水酸基、低級(C_{1-4})アルコキシまたは C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、(9)ハロゲン、低級(C_{1-4})アルキル、水酸基、低級(C_{1-4})アルコキシまたは C_{1-3} アルキレンジオキシで置換されていてもよいモノまたはジフェニルー低級(C_{1-4})アルキル、、(10)フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどの5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが好ましい。

上記式 $(e\ I)$ 中、 $R^{e\ 2}$ で示される「硫黄原子を介して結合する基」としては、式 $-S(O)_{e\ m}-R^{e\ S}$ (式中、 $e\ m$ は $0\sim2$ の整数を示し、 $R^{e\ S}$ は置換基を示す)で表される基が挙げられる。上記式中、 $R^{e\ S}$ で示される置換基としては、例えば

- (1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);

- (3) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル $-C_{1-4}$ アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げ られる)などが好ましく、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2 **)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキ** ル、および(4)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基とし ては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水 酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオ など)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルア ミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリ ジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の 環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1} $_{-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $_{1\,-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン 化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチ ルなど)、ハロゲン化されていてもよいC $_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エ トキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $^{
 m C}$ $_2$ $_{-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $\mathrm{C}_{\,1\,-\,4}$ アルキルスル ホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換 基の数としては、1~3個が好ましい。

[0084]

上記式 (e I) 中、R ^{e 2}で示される「式:

【化27】



(式中、ekは0または1を示し、ekが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 R^{e5} ,および R^{e6} ,はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基(好

ましくは、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基; さらに好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基)を示し、 $R^{e \ 5}$, および $R^{e \ 6}$, は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基」において、 $R^{e \ 5}$, および $R^{e \ 6}$, で示される置換されていてもよい炭化水素基における「炭化水素基」としては、

- (1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましく は低級(<math>C_{2-6}$)アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (5) 置換されていてもよいアルキニル(例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブロピニル、2-ペンチニル、 $3-ヘキシニルなどの炭素数 <math>2\sim10$ のアルキニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルキニルなどが挙げられる):
- (6) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルー C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);
- (7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが挙げられ、上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル、 (3) 置換されていてもよいアルケニル、 (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、 (5) 置換されていてもよ

いアルキニル、(6) 置換されていてもよいアラルキル、および(7) 置換され ていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ 素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよ いチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていても よいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキル アミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモ ルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステ ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_1 $_{-\,4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノС $_{1\,-\,4}$ アルキルカルバモイル 、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} $_4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化され ていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメト キシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル (例、ア セチル、プロピオニルなど)、C $_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホ ニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個 が好ましい。

[0085]

 $R^{e\,5}$,および $R^{e\,6}$,で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-1\,0}$ アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);

- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 $2\sim1$ 0のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);

- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
 - (5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルー C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる);
- (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる);
- (7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよい シクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されてい てもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置 換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有し ていてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール 、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、 モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロー ル、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダ ゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されてい てもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 カルバモイル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバ モイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオ ロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコ キシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど) 、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど.

)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0086]

また、上記式中、 R^{e5} ,および R^{e6} ,は互いに結合して隣接する燐原子とと もに環状基(好ましくは、5~7員環)を形成していてもよい。かかる環状基は 、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩 素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオ ール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいア ミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アルキルアミノ 、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリ ン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化ま たはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} ア ルコキシカルボニル、カルバモイル、モノС $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アル キル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていて もよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、 トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル(例、アセチル 、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、 エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ま しい。

上記式(e I)中、燐原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、C 1 、B r 、 I など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、C1 、B r 、 I などが好ましい。

[0087]

R^{e5},およびR^{e6},で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);

- (2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数 $2 \sim 4$ のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 $1 \sim 4$ のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などを $1\sim 2$ 個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、デトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシ

ル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

[0088]

R^{e2}で示される「置換されていてもよいアミジノ基」および「置換されていてもよいグアニジノ基」における置換基としては、上記したR^{e2}で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものが挙げられる

 $R^{e\,2}$ としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミジノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基であることが好ましく、 $R^{e\,2}$ としては、置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基などがさらに好ましい。また、 $R^{e\,2}$ は置換されていてもよいアミジノ基または置換されていてもよいグアニジノ基であってもよい。

 $R^{e 2}$ としては、式 $-NR^eR^e$ "または $-N^+R^eR^e$ "で表される 基(式中、 R^e , R^e "および R^e "はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基)または置換されていてもよい脂環式(非芳香族)複素環基を示す)がさらに好ましい。

上記式中、 R^e , R^e , および R^e "で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 $R^{e\ 2}$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換

基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルなど)」および「置換されていてもよい脂環式複素環基(例、置換されていてもよい5~6員の非芳香族複素環など)」と同様なものが挙げられる。

なかでも、 R^e および R^e , としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど)が好ましく、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

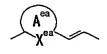
R^e"としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基(好ましくは、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基;さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル)または置換されていてもよい脂環式複素環基(好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基(好ましくは6員環基);さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル;とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル)が好ましい。

[0089]

上記式 (e I a) 中、R ^{e 1}、Z ^{e 2} は前記と同意義である。

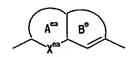
上記式 (e I a) 中、W ^{e a}で示される

【化28】



で表される基および

【化29】



で表される基は、それぞれ

【化30】

および

【化31】

のような様式で隣接する基と結合していることを示す。

上記式中、A ^{e a}で示される「置換されていてもよい5~6員芳香環」の「5~6員芳香環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~3個を含有する5~6員の芳香族複素環などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

 A^{ea} で示される「置換されていてもよい5~6員芳香環」の「5~6員芳香環」が有していてもよい「置換基」としては、 R^{e1} で示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかる A^{ea} の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、 X^{ea} で示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

[0090]

上記式中、B e で示される「置換されていてもよい5~7員環」の「5~7員

環」としては、例えば

式:

【化32】

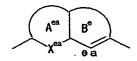


で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい5~ 7員環などが挙げられる。

上記式中、Y^eは前記と同意義である。

また、かかる A^{ea} の置換基は、 $1\sim4$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または 異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、 W^{ea} で示される

【化33】



で表される基において、eaの位置の炭素原子は無置換であることが好ましい。

上記式 (e I a) 中、R $^{e 2 a}$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基」としてはR $^{e 2}$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

上記式 (e I a) 中、R ^{e 2 a} で示される「式:

【化34】



において、 $R^{e \ 5}$ および $R^{e \ 6}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよいアミノ基」および $R^{e \ 5}$ および $R^{e \ 6}$ が互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成する場合の環状基としては、前記 $R^{e \ 5}$ および $R^{e \ 6}$ で示されるそれらの例示と同様なものがあげられる。

上記式中、燐原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、Cl⁻、Br⁻、I⁻など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、Cl⁻、Br⁻、I⁻などが好ましい。

[0091]

 $R^{e\ 2\ a}$ としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基が好ましく、式 $-N^+R^eR^e$, R^e "で表される基(式中、 R^e , R^e ,および R^e "はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す)がさらに好ましい。

式(e I a)で表される化合物としては、式:

【化35】

[式中、 $R^{e\,1\,a}$ は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいチエニル基を示し、 $Y^{e\,*}$ は $-CH_2-$, -O-または-S-を示し、 R^{e} , R^{e} , および $R^{e\,*}$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す]で表される化合物が好ましい。

上記式中、 $R^{e\,1\,a}$ で示される「置換されていてもよいフェニル基」および「置換されていてもよいチエニル基」の「フェニル基」および「チエニル基」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、前記 $R^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」における置換基と同様なものが挙げられる。

上記式中、 R^e , R^e , および R^e "で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 R^e 2 aで示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」と同様なものが挙げられる。

なかでも、 R^e および R^e , としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基が好ましく、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

R e " としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基(好ましくは、置換されていてもよいC 3 - 8 シクロアルキル基; さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル)または置換されていてもよい脂環式複素環基(好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基(好ましくは 6 員環基); さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル; とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル)および式:

【化36】

(式中、X ^{e a -} はアニオンを示す)で表される化合物が好ましい。

上記式中、X ^{e a -} で示されるアニオンとしては、例えば、ハロゲン原子の陰イオン;塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸

、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン;アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオン;などが挙げられるが、なかでも、ハロゲン原子の陰イオンが好ましい。

[0092]

上記式 (e I b) 中、 $R^{e 1 b}$ で示される「置換されていてもよいフェニル基」 および「置換されていてもよいチエニル基」の「フェニル基」および「チエニル基」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、前記 $R^{e 1}$ で示される「置換されていてもよい5~6 員環基」における置換基と同様なものが挙げられる。

上記式 (e I b) 中、 Y^{eb} は $-CH_2-$, -O-または-S-を示し、 Y^{e} b としては $-CH_3-$ または-O-が好ましい。

上記式 (e I b) 中、R $^{e 2 b}$, R $^{e 3 b}$ およびR $^{e 4 b}$ はそれぞれ「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」または「置換されていてもよい脂環式複素環基」を示し、R $^{e 2 b}$, R $^{e 3 b}$ およびR $^{e 4 b}$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」としては、

- (1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは C_{1-6} アルキルなどが挙げられる);
- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは C_{2-6} アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);

などが挙げられる。

[0093]

R e 2 b , R e 3 b およびR e 4 b で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」の「脂環式複素環基」としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など;好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する飽和の5~6員複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。

Re2b, Re3b および Re4b で示される「置換されていてもよい脂肪族 炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」の「脂肪族炭化水素基」および「脂環式複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル、フェニル $-C_{1-4}$ アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、ニトロ、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシーカルボニル(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、オキソ、ヒドロキシなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

上記式 (e I b) 中、 $R^{e 2 b}$ および $R^{e 3 b}$ としては、同一または異なって置換されていてもよい鎖状炭化水素基が好ましく、なかでも置換されていてもよ

いアルキル基が好ましく、とりわけ $R^{e\ 2\ b}$ および $R^{e\ 3\ b}$ が同一であることが好ましく、 $R^{e\ 2\ b}$ および $R^{e\ 3\ b}$ が共にメチル基であることが最も好ましい。

上記式 (e I b) 中、R ^{e 4 b} としては、置換されていてもよい脂環式炭化水 素基または置換されていてもよい脂環式複素環基が好ましく、なかでも置換され ていてもよいシクロアルキル基または置換されていてもよい飽和の脂環式複素環 基が好ましく、とりわけ置換されていてもよいシクロヘキシル基または置換され ていてもよい 6 員の飽和の脂環式複素環基が好ましく、それぞれ置換されていて もよいシクロアルキル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルおよ びピペリジルが最も好ましく用いられる。

[0094]

上記式 (eIc) 中、R e 1 は前記と同意義である。

上記式($e\ I\ c$)中、 $A^{e\ c}$ で示される「置換されていてもよい $6\sim7$ 員環」の「 $6\sim7$ 員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^{e\ 1}$ で示される「置換されていてもよい $5\sim6$ 員環」の「 $5\sim6$ 員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかる $A^{e\ c}$ の置換基は、 $1\sim3$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよいが、式:

【化37】



で表される基において、 e a の位置の炭素原子は無置換であることが好ましい。 A^{ec} で示される「置換されていてもよい $6\sim7$ 員環」としては、例えば式:

【化38】



で表される骨格を有し、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい6~

7 員環などが挙げられる。

上記式中、Y^eは前記と同意義である。

 $B^{e\,c}$ で示される「置換されていてもベンゼン環」の「ベンゼン環」が有して いてもよい「置換基」としては、R $^{e\,1}$ で示される「置換されていてもよい5 \sim 6 員環」の「5~6 員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものなどが挙 げられるが、なかでもハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニト ロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-} $_4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC $_1$ $_{-\,4}$ アルキルアミノ、ジC $_{\,1\,-\,4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペ ラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールな どの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよい カルボキシル基(例、カルボキシル、C $_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモ イル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルな ど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル 、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい \mathbf{C}_{1-4} アルコキシ(例 、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフ ルオロエトキシなど)、ホルミル、C₂₋₄アルカノイル(例、アセチル、プロ ピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタン スルホニルなど) などが好ましく、とりわけハロゲン、ハロゲン化されていても よい C_{1-4} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシが好ま しく、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0095]

上記式 (e I c) 中、enは1または2 (好ましくは2) を示す。

上記式 (e I c) 中、Z ^{e 2}で示される 2 価の基は前記と同意義である。

上記式(eIc)中、R^{e2c}で示される(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基、(3)硫黄原子を介して結合する基または(4)式:

【化39】



(式中、各記号は前記と同意義である)で表される基は前記 R e 2 で示されるそれらの例と同様である。

上記式(e I d)中、R e 1 d で示される「式 R e d - Z e 1 d - X e d - Z e 2 d - (式中、R e d は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、X e d は置換されていてもよいアルキレン鎖を示し、Z e 1 d およびZ e 2 d はそれぞれへテロ原子を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい5~6 員芳香環」の「5~6 員芳香環」としては、ベンゼンなどの6 員の芳香族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6 員の芳香族複素環、などが挙げられるが、なかでもベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジンなどが好ましく、ベンゼン、フランまたはチオフェンがより好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

[0096]

 $R^{e\ d}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

- (1)アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキル、さらに好ましくは低級(C_{1-4})アルキルなどが挙げられる);
- (2)シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);

- (3) アルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ペンテェルなどの炭素数 <math>2\sim1$ 0のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (4)シクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (5)アルキニル(例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数 $2\sim1$ 0のアルキニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルキニルなどが挙げられる);
- (6) アラルキル (例えば、フェニルー C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;
- (7) アリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる);
- (8)シクロアルキルーアルキル(例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチ ルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチ ルなどの C_{3-7} シクロアルキルー C_{1-4} アルキルなどが挙げられる); などが挙げられ、上記した(1)アルキル、(2)シクロアルキル、(3)アル ケニル、(4)シクロアルケニル、(5)アルキニル、(6)アラルキル、(7) アリールおよび (8) シクロアルキルーアルキルが有していてもよい置換基と しては、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、 水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁₋₄アルキルチ オなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキル アミノ、 yC_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペ リジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員 の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル 基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC1-4 アルキルカルバモイル、ジC 1-4 アルキルカルバモイルなど)、ハロゲ ン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エ チルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、 エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキ

シなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ など)、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの $5\sim6$ 員の環状アミノなど)が $-SO_2$ ーに結合して形成される基など〕、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

, [0097]

ここで、R ^{e d} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基とし ての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族 複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基など が挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロー ル、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、 イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン 、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子 および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員 の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒ ドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオ ラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、 ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン 、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランな どの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~ 4個を含有する5~6員の非芳香族複素環および前記芳香族複素環の一部または 全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など(好ましくは、ピラゾール、 チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環)が挙げられる。

R ^{e d} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な任意の位置

に1~3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロ ゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換 されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置 換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC 1-4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モル ホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノ など)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カル ボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキ ルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されてい てもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、 ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プ ロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C $_{1-4}$ アルキレンジオキシ(例、 $_{-\mathrm{O-CH}_2}$ - $_{-\mathrm{O-}}$ 、 $_{-\mathrm{O-CH}_2}$ - $_{-\mathrm{CH}_2}$ -〇-など)、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよい アミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミ ノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホ リン、ピロール、イミダゾールなどの $5\sim6$ 員の環状アミノなど)が $-SO_2-$ に結合して形成される基など〕、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチ ル、プロピオニルなど)、C $_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル 、エタンスルホニルなど)など(好ましくは、 $\mathsf{C}_{\,1\,-\,4}\,$ アルキルなど)が挙げら れる。

[0098]

また、式 $R^{ed}-Z^{e1d}-X^{ed}-Z^{e2d}-$ (式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される基が1価の基である($5\sim6$ 員芳香環と結合して環を形成しない)場合、Redとしては、置換されていてもよいアルキル基が好ましく、N口ゲン化されていてもよい低級アルキル基がより好ましく、とりわけ、N口ゲン化されていてもよいN1 のようなのである。

上記式 $(e \ I \ d)$ 中、 $X^{e \ d}$ で示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」としては、例えば、置換基を有していてもよく、直鎖状または分枝状であって

もよい C_{1-6} アルキレンなどが挙げられるが、該アルキレン鎖における直鎖部分の炭素原子数は1 ないし4 個であることが好ましく、とりわけ、 X^{ed} としては、置換されていてもよい直鎖状の C_{1-4} アルキレン(好ましくはエチレンまたはプロピレン)が好ましい。

 X^{ed} で示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」における「アルキレン鎖」が有していてもよい置換基としては、直鎖部分を構成する 2 価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、炭素数 $1\sim 6$ の低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級(C_{3-7})シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級(C_{2-7})アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数 $1\sim 6$ の低級アルキル(9 に対しては、9 に対していてもよいカルボキシル

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $P(O)(OR^{e^{7}d})(OR^{e^{8}d})$ [式中、 $R^{e^{7}d}$ および $R^{e^{8}d}$ はそれぞれ水素、炭素数 $1\sim 6$ のアルキル基または炭素数 $3\sim 7$ のシクロアルキル基を示し、 $R^{e^{7}d}$ および $R^{e^{8}d}$ は互いに結合して $5\sim 7$ 貝環を形成していてもよい] で表されるものが挙げられる。

上記式中、 R^{e7d} および R^{e8d} で表される炭素数 $1\sim 6$ のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数 $3\sim 7$ のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペナシル、シクロペプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数 $1\sim 6$ の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数 $1\sim 3$ の低級アルキルが挙げられる。 R^{e7d} および R^{e8d} としては、同一であっても異なっていてもよいが、同一であることが好ましい。また、 R^{e7d} むよび R^{e8d} は互いに結合して $5\sim 7$ 負環を形成する場合、 R^{e7d} と R^{e7d}

 $^{8~d}$ とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ で表される直鎖状の C_{2-4} アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる

[0099]

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数 1~6のアルキル基または炭素数 3~7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、secーブトキシカルボニル、tertーブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

 X^{ed} としては、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン、なかでも C_{1-3} アルキル、水酸基またはオキソで置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンが好ましく、とりわけ、式 $-(CH_2)_{en}-(enは1\sim 4$ の整数を示す)で表される基が好ましい。

 $Z^{e \ 1 \ d}$ および $Z^{e \ 2 \ d}$ で示されるヘテロ原子としては、例えば、-O-、 $-S(O)_{em}-(emt \ 0 \sim 2 \ one 数を示す)$ 、 $-N(R^{e \ 4 \ d})-(R^{e \ 4 \ d}$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)などが挙げられるが、 $Z^{e \ 1 \ d}$ としては-O-または $-S(O)_{em}-(emt \ 0 \sim 2 \ one 数を示す)$ が好ましく、-O-がより好ましい。また、 $Z^{e \ 2 \ d}$ としては、-O-または $-N(R^{e \ 4 \ d})-(R^{e \ 4 \ d}$ は水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を示す)が好ましく、-O-がより好ましい。

R ^{e 4 d} で示される置換されていてもよい低級アルキル基としては、R ^{e d} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」として例示された「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様なものが挙げられる。

 $R^{e\ 1\ d}$ で示される「式 $R^{e\ d}-Z^{e\ 1\ d}-X^{e\ d}-Z^{e\ 2\ d}-$ (式中、各記号は前記と同意義を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有していてもよい $5\sim 6$ 員芳香環」の「 $5\sim 6$ 員環」が、式 $R^{e\ d}-Z^{e\ 1\ d}-X^{e\ d}$

ば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

[0100]

R ^{e 1 d} の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

 $R^{e\ 1\ d}$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルと しては、直鎖状または分枝状の炭素数1~10のアルキル、例えばメチル、エチ ル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 secーブチル、tert ーブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オク チル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6}) アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基として は、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸 基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオな ど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミ ノ、ジC₁₋₄アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジ ン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環 状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} $_4$ アルキルカルバモイル、ジ $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化 されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、 ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化さ れていてもよい C_{1-4} アルコキシー C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシメトキ シ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、ト リフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、ア セチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

[0101]

 $R^{e\ 1\ d}$ の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシク ロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル 、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げら れる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲ ン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換さ れていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換 されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1}$ $_{-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホ リン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノな ど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボ キシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキル カルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていて もよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハ ロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロ ポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホル ミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} ア ルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げ られ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0102]

 $R^{e \ 1 \ d}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、Sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);

- (2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキル;テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチェニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの $1\sim2$ 個のヘテロ原子を含有する飽和の $5\sim6$ 員複素環基など(好ましくはテトラヒドロピラニルなど);などが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニル メチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
 - (5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルー C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);
- (6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数 $2 \sim 4$ のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 $1 \sim 4$ のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる);
- (7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などの置換基が挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チ

オモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エ ステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカルバモ イル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC1-4 アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化 されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、 ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど;好ましくはハロ ゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイ ル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C $_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メ タンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい $5\sim6$ 員の芳 香族複素環〔例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、 チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、 ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、 硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する 5~6員の芳香族複素環など;該複素環が有していてもよい置換基としては、ハ ロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チ オール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} ア ルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されてい てもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ 、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} ア ルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数 としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。」などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim$ 3個が好ましい。

[0103]

 $R^{e\ 1\ d}$ の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^{e\ 1\ d}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);

- (2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルー C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)など が好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシ クロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキル、および(4)置換され ていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ 素,塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよ いチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていても よいアミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アルキル アミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモ ルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステ ル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_1 - $_{1}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC $_{1}$ $_{1}$ アルキルカルバモイル 、ジ $_{\mathrm{1-4}}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $_{\mathrm{1-4}}$ $_4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化され ていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブト キシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C $_{2}$ $_{-}$ $_4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $_{\mathrm{C}}$ $_{\mathrm{1-4}}$ アルキルスルホ ニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基 の数としては、1~3個が好ましい。

[0104]

- $R^{e \ 1 \ d}$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^{e \ 1 \ d}$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を $1 \sim 2$ 個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数 $2 \sim 4$ のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 $1 \sim 4$ のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げ られる) などが好ましく、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C₁₋₄アルキルチオなど)、置換され

ていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノС $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジС $_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの $_{5}$ で 6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C $_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC $_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、プトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C $_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C $_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $_{1}$ で 3 個が好ましい。

[0105]

また、R^{eld}の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基 の置換基同士が結合して、環状のアミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピ ペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール などの5~6員の環状アミノなど)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、 置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩 素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオ ール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいア ミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC $_{1-4}$ アルキルアミノ 、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリ ン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化ま たはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} ア ルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $_{1-4}$ アル キル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていて もよいC₁₋₄アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アル カノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

 $R^{e \ 1 \ d}$ の置換基としての置換されていてもよいアシル基としては、

(1) 水素、

- (2)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (4)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、5~6員の芳香族複素環基(例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリルなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環基など;好ましくは、ピリジル、チエニルなど)などが挙げられる);
- (7) 置換されていてもよい 5~6 員の単環の非芳香族複素環基(例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジ

ン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チア ジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラ ンなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子 1~4個を含有する5~6員の単環の非芳香族複素環から1個の水素原子を取り 除いて形成される基など;好ましくは、ジオキソラニルなどが挙げられる。)な どがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの(例、アセチル、プロピオ ニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサ **ノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタ** ンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロト ニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスル ホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよ いアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されてい てもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、(6)置 換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基および(7)置換されていてもよ い5~6員の単環の非芳香族複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロ ゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換 されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置 換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジC 1-4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モル ホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6貝の環状アミノ など)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カル ボキシル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキ ルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されてい てもよい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、 ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プ ロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C 1-4 アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 〇一など)、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよい アミノ基(例、アミノ、モノC $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジС $_{1-4}$ アルキルアミ

ノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの $5\sim6$ 員の環状アミノなど)が $-SO_2-$ に結合して形成される基など〕、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

[0106]

 $R^{e \ 1 \ d}$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、(1)水素、

- (2)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは 低級(<math>C_{2-6}$)アルケニルなどが挙げられる);
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニル メチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);
- (6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど) など・がカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシル、低級(C₁-6)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていて

もよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換され ていてもよいチオール基(例、チオール、C $_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換さ れていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} $_4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリ ン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキ シル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C_{1-4} アルキルカ ルバモイル、ジ C_{1-4} アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていても よい C_{1-4} アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロ ゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポ キシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミ ル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アル キルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げら れ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

[0107]

また、 $R^{e\,1\,d}$ の置換基としてのアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、上記した「 $R^{e\,1\,d}$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基」と同様な「置換されていてもよいアミノ基」などがカルボニル基と結合したもの、好ましくはカルバモイル、モノ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイルなどが挙げられる。

R ^{e 1 d} の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等の5~6 員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンズチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン

、フタラジン、キナゾリン、シンノリンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げら れる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素 、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラ ヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロ ール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミ ド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシ カルボニル、カルバモイル、モノC $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{1-4}$ ア ルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例 、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC 1-4 アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフル オロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタ ンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1 \sim 3$ 個が好ましい。

[0108]

かかる $R^{e\ 1\ d}$ の置換基は、 $1\sim4$ 個(好ましくは、 $1\sim2$ 個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。

また、 R^{ed} で示される基が $5\sim 6$ 員芳香環と結合して環を形成する場合、式 $R^{ed}-Z^{e1d}-X^{ed}-Z^{e2d}-($ 式中、各記号は前記と同意義; R^{ed} としては水素原子が好ましい)で表される基は、例えば、低級(C_{1-6})アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など)、オキシ低級(C_{1-6})アルキレンアミノ(例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ など)、オキシ低級(C_{1-6})アルキレンチオ(例、 $-O-CH_2-NH-$ など)、オキシ低級(C_{1-6})アルキレンチオ(例、 $-O-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ (例、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級($-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級($-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級($-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級($-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級($-NH-CH_2-CH_2-NH-$ アルキレンアミノ(例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$

など)、などの2価の基を形成する。

Reldで示される「式 Red-Zeld-Xed-Zeld-(式中、各 記号は前記と同意義を示す。)で表される置換基を有し、さらに置換基を有して いてもよい 5~6 員芳香環」の「5~6 員環」が、式 R ^{e d} - Z ^{e 1 d} - X ^e d - Z ^{e 2 d} - で表される基以外に有していてもよい「置換基」としては、とり わけ、ハロゲン化または低級(C_{1-4})アルコキシ化されていてもよい低級(C_{1-4}) アルキル(例、メチル、エチル、t-ブチル、トリフルオロメチル、 メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキ シエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲ ン化または低級(C_{1-4})アルコキシ化されていてもよい低級(C_{1-4})ア ルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、ト リフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキ シ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエト キシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキ シプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン(例、フッ素、塩素など) 、ニトロ、シアノ、 $1\sim2$ 個の低級(C $_{1-4}$)アルキル、ホルミルまたは低級 (C_{2-4}) アルカノイルで置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルア ミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5~6員の環 状アミノ(例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4ーチオモルホリノ、1ーイミダゾリル、4ーテトラヒドロピラニ ルなど)などが挙げられる。

また、 $R^{e\,1\,d}$ がベンゼンである場合、式 $R^{e\,d}-Z^{e\,1\,d}-X^{e\,d}-Z^{e}$ $^{2\,d}$ $^{-}$ で表される基の置換位置としては、パラ位が好ましく、式 $R^{e\,d}-Z^{e}$ $^{1\,d}-X^{e\,d}-Z^{e\,2\,d}$ $^{-}$ で表される基以外に「 $5\sim6$ 員芳香環」が有していてもよい「置換基」の置換位置としては、メタ位が好ましい。

[0109]

上記式中、 Y^{ed} で示される「置換されていてもよいイミノ基」としては、例えば、式 $-N(R^{e5d})$ ー〔式中、 R^{e5d} は水素原子または置換基を示す。〕で表される 2 価の基などが挙げられる。

R e 5 d としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基などがさらに好ましい。

 $R^{e \ 5 \ d}$ の好ましい態様としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素 基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、ホルミル、 C_{2-5} アルカノイルなどがより好ましく、 C_{1-4} アルキル、ホルミル、 C_{2-5} アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、ホルミルまたはエチルが好ましい。 Re $^{5 \ d}$ の他の好ましい態様としては、式 $^{-(CH_2)}$ $_{e \ k}$ $^{-R}$ $^{e \ 6 \ d}$ [式中、 $^{e \ k}$ d は置換されていてもよい $^{5 \ c}$ $^{6 \ g}$ の単環の芳香族基(例えば、 $^{6 \ l}$ $^{6 \ l}$ で数されていてもよいアシル基の項において例示された「(6) 置換されていてもよい $^{5 \ c}$ $^{6 \ g}$ $^{6 \ l}$ $^{6 \$

また、R e 5 d としての「置換されていてもよい炭化水素基」の具体的な例としては、R e d としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられ、R e 5 d としての「置換されていてもよい複素環基」の具体的な例としては、R e d で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様なものが挙げられ、R e 5 d としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいチオール基」、「

は、R^{eld}の置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基」および「置換されていてもよいアシル基」と同様なものが挙げられる。

[0110]

上記式(e I d)中、R ^{e 2 d} およびR ^{e 3 d} で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基)」としては、例えば、

- (1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C_{1-10} アルキル、好ましくは低級(C_{1-6})アルキルなどが挙げられる);
- (2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの C_{3-8} シクロアルキルなどが挙げられる);
- (2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、コーオキシド、ピペリジンなど(好ましくは、6 員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく:
- (2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン、テトラ ヒドロナフタレンなど(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく;
- (2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数 $1 \sim 2$ の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ [2.2.1] ヘプチル、ビシクロ [2.2.2] オクチル、ビシクロ [3.2.2] ノニルなど(好ましくは、炭素数 $1 \sim 2$ の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ [2.2.1] ヘプチルなど)の架橋環式炭化

水素残基を形成していてもよい;

- (3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、 $2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 <math>2\sim1$ 0 のアルケニル、好ましくは 低級(C_{2-6})アルケニルなどが挙げられる);
- (4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);などが挙げられる。

[0111]

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよい シクロアルキル、 (3) 置換されていてもよいアルケニル、および (4) 置換さ れていてもよいシクロアルケニルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルコキシ(例、メ トキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオ ロエトキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、- $O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセ チル、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニ ル、エタンスルホニルなど)、フェニルー低級(C $_{1-4}$)アルキル、C $_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ C_{1-4} アルキルアミノ、ジ C_{1-4} アルキルアミノ、テトラ ヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロ ール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミ ド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシ カルボニル、カルパモイル、モノС $_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジС $_{1-4}$ ア ルキルカルバモイルなど)、低級(C_{1-4})アルコキシーカルボニル、オキソ 基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アル キル、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシ、フェニル-低 級(C_{1-4})アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、 $1\sim3$ 個が好ましい。

[0112]

 $R^{e\ 2\ d}$ および $R^{e\ 3\ d}$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」としては、

- (1)ハロゲン、シアノ、水酸基または C_{3-7} シクロアルキルを $1\sim3$ 個有していてもよい直鎖または分枝状の低級(C_{1-6})アルキル;
- (2) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキルまたはフェニルー低級(C_{1-4})アルキルを $1\sim3$ 個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数 $1\sim2$ の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい C_{5-8} シクロアルキル(例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ[2.2.1] ヘプチルなど);などが好ましい。

上記式(eId)中、R^{e2d}およびR^{e3d}で示される「置換されていてもよい脂環式(非芳香族)複素環基」としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキソラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環;などが挙げられるが、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5~6員の非芳香族複素環などが好ましい。

[0113]

 $R^{e\ 2\ d}$ および $R^{e\ 3\ d}$ で示される「置換されていてもよい脂環式複素環基」における「脂環式複素環基」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級(C_1

 $_{-4}$)アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{\,1\,-\,4}$ アルコキシ(例、メトキ シ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエ トキシなど)、 C_{1-4} アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2$ CH_2-CH_2-O- など)、ホルミル、 C_{2-4} アルカノイル(例、アセチル 、プロピオニルなど)、 C_{1-4} アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、 エタンスルホニルなど)、フェニルー低級(C $_{1-4}$)アルキル、C $_{3-7}$ シク ロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、 チオール、 C_{1-4} アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、 アミノ、モノС $_{1-4}$ アルキルアミノ、ジС $_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒド ロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール 、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化 されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 C_{1-4} アルコキシカル ボニル、カルバモイル、モノC $_{\,1\,-\,4}$ アルキルカルバモイル、ジC $_{\,1\,-\,4}$ アルキ ルカルバモイルなど)、低級(C_{1-4})アルコキシーカルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルキル 、ハロゲン化されていてもよい低級(C_{1-4})アルコキシ、フェニル-低級(C_{1-4}) アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙 げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

なかでも、 $R^{e\ 2\ d}$ としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど)が好ましく、置換されていてもよい低級 C_{1-6} アルキル基がさらに好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基が好ましい。

R e 3 d としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいシクロアルキル、シクロアルケニルなど;好ましくは、置換されていてもよい低級C 3 - 8 シクロアルキル基;さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル)または置換されていてもよい脂環式複素環基(好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基(好ましくは 6 員環基);さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル;と

りわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル)が好ましい。 尚、一般式 (IV) で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく 、以下、塩、水和物も含め化合物 (IV) と称する。

化合物(IV)は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

[0114]

製造法1

下式で示すとおり、式(IIId)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(IId)という)と式(IIId)で表される化合物もしくはその塩またはそのカルボキシル基における反応性誘導体(以下単に化合物(IIId)という)とを反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。

【化40】

(式中、各記号は前記と同意義である。)

式(III d)で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体としてはたとえば酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステルなどの反応性誘導体がアシル化反応に供される。酸ハライドとしてはたとえば酸クロライド、酸ブロマイドなどが、混合酸無水物としてはモノ C_{1-6} アルキル炭酸混合酸無水物(たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノドローブチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノアリル炭酸などとの混合酸無水物)、 C_{1-6} 脂肪族カルボン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などとの混合酸無水物)、 C_{7-12} 芳香族カルボン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸と安息香酸、Pートルイル酸、P-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、P-トルエンスルホン酸などとの混合酸

無水物)などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド〔たとえば遊離酸とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、オキソ基、チオキソ基、 C_{1-6} アルキルチオ基(例、メチルチオ・エチルチオ等)などで置換されていてもよい。〕などがあげられる。

活性エステルとしては β -ラクタムおよびペプチド合成の分野でこの目的に用いられるものはすべて利用でき、たとえば有機リン酸エステル(たとえばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど)のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシー1 H-2-ピリドンエステルなどがあげられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物とのエステル [たとえば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステルなどで、これらの複素環は C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル等)、 C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)、Nロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、 C_{1-6} アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ等)などで置換されていてもよい。」が挙げられる。

[0115]

Lで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒(例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、ハロゲン系溶媒(例、ジクロ

ロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、芳香族系溶媒(例、トルエン 、クロロベンゼン、キシレンなど)、アセトニトリル、N, Nージメチルホルム アミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (D MSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でも アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通 常化合物(IId)に対し、化合物(IIId)1ないし5当量、好ましくは1な いし3当量反応させることにより行われる。反応温度は−20℃から50℃、好 ましくは○℃ないし室温であり、反応時間は通常5分間から100時間である。 またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行す る場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩 基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸 塩、炭酸水素塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化 ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好まし い。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。式(II Id)で表される化合物のカルボキシル基における反応性誘導体は前記のとおり であるが、中でも酸ハライドが好ましい。該塩基の使用量は、化合物(IId) に対し、通常1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量である。

カルボン酸からアシル化する場合には、不活性溶媒中(例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル)、化合物(IId)とこれ1 当量に対し1 ないし1. 5 当量のカルボン酸(A^d $-CO_2$ H)とを1 ないし1. 5 当量のジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などの脱水縮合剤存在下反応させることにより行われる。この反応は通常室温下に行われ、反応時間は0. 5 ないし2 4 時間である。

この反応において原料として用いられる化合物(IIId)はたとえばHeterocycles, 43(10) 2131-2138 (1996)などに記載の化合物を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

[0116]

この方法において用いられる化合物(IId)はたとえばChem. Pharm. Bull. 47(1) 28-36 (1999)、特開昭 5 6 - 5 3 6 5 4 などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

また、化合物(IId)のうちrdが3のものは、たとえば、Synthetic Comm., 1991,20,3167-3180.に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミン類やアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。

【化41】

(式中、各記号は前記と同意義である。)

アクロレイン (VId) と化合物 (Vd) を反応させ、ついでその生成物 (VIId)に還元条件下化合物(VIIId)を反応させることにより得ることができ る。化合物(VId)と化合物(Vd)の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基 の存在下に行われる。該塩基としては1)強塩基例えば、アルカリ金属またはア ルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カ リウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミ ド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド 、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリ **ウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカ** リ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド 、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなど)など、2)無機塩基 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウ ム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属ま たはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシ ウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素 ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)など、3)有機塩基等例えば、トリエチル アミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノ ピリジン、DBU(1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン)、

DBN (1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン) などのアミン類 あるいはピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物 などが挙げられる。該溶媒としては、前記化合物 (IId) と化合物 (IIId) との反応において述べた溶媒が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。この反応において化合物 (VIId) が得られる。

[0117]

化合物 (VII d) と化合物 (VIII d) との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物 (VII d) に対し通常1~10当量、好ましくは1~4当量である。反応温度は-20~50℃、好ましくは0℃~室温であり、反応時間は0.5~24時間である。

また該反応は接触還元法によっても行なうことができる。たとえば、触媒量の ラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウムー炭素などの金属触媒 と不活性溶媒中(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、 t ーブ タノール等のアルコール性溶媒)、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から1 00気圧において、1ないし48時間反応させることにより化合物(IIda) が得られる。

製造法2

下式で示すとおり、式(IVd)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(IVd)という)と式(Vd)で表される化合物またはその塩(以下単に化合物(Vd)という)とを反応させることにより化合物(IV)を製造することができる。

【化42】

(式中、L d は脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)

L^dで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、pートルエンスルホニルオキシなど)などが挙げられる。

この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法に準じて行うことができる。

この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,Nージメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし100℃、好ましくは室温ないし50℃であり反応時間は通常0.5ないし1日である。この反応は通常は化合物(IVd)に対し1ないし3当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物(IId)と化合物(IIId)との反応に用いた塩基を用いることができる。

この反応において原料として用いられる化合物(IVd)は化合物(IIId)を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

[0118]

上記式(I)、(II)、(III)、(IV) および(eI)で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩(例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蓚酸塩、メタンスルホン酸塩、pートルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウ

ム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tertーブチルジメチルアミン 塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,Nージメチル アニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していても よい。

上記式(I)、(II)、(III)、(IV) および(eI)で表される化合物 またはその塩は、CCR拮抗作用、とくにCCR5拮抗作用、CXCR4拮抗作用、CXCR4拮抗作用、CXCR3拮抗作用、CCR3拮抗作用を有し、毒性または副作用が弱いため、単独で、または薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤;またはシロップ剤、注射剤などの 液状製剤などの医薬製剤として経口または非経口的に投与することができる。

非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、膣坐剤などが挙げられる

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無 機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液 状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤など として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤など の製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、 白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙 げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステ アリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適 な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン 、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ ビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプ ン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ク ロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げ られる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレング リコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助 剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール 、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コ

レステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシオーセルロース、ヒドロキシオーセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばバラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

[0119]

このようにして得られる上記式(I)、(II)、(III)、(IV) および(eI)で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤などとして、種々の疾患の予防・治療剤として用いることができる。本発明の予防・治療剤の対象疾患としては、たとえば、移植片拒絶反応(移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患、など)、骨髄膜炎等の関節炎骨疾患(慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗そう症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊、など)、自己免疫疾患(膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、など)、アレルギー性疾患(アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、アト

ピー性皮膚炎、気管支喘息、など)、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病 、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリー プ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、など)、炎症性疾患(網膜症 、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患、 など)、呼吸器疾患(かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、 肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉 塞性肺疾患、など)、感染性疾患(サイトメガルウイルス、インフルエンザウイ ルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、 性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核 、侵襲性ブドウ状球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイ ズ脳症、敗血症、セプシス、重症セプシス、敗血症性ショック、内毒素性ショッ ク、トキシンショック症候群、など)、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移(膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、卵巣ガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性 白血病、大腸ガン、直腸ガン、結腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガ ン、肺ガン、胃ガン、ホジキン病、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、など)、非ホジ キン性リンパ腫、非小細胞肺ガン、悪性黒色腫、神経変性疾患(アルツハイマー 病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン舞踏病、糖 尿病神経障害、クロイツフェルトーヤコブ病、など)、精神疾患(うつ病、てん かん、アルコール依存症など)、精神分裂病、静脈機能不全、中枢神経障害(脳 出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳 浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常など)、中枢損傷(頭部外傷、脊髄損傷、むちうち症等)、血管性痴呆(多発梗塞性 痴呆、ビンスワンガー病、など)、脳血管障害(無症候性脳血管障害、一過性脳 虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、など)、脳血管障害の再発お よび後遺症(神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など)、脳血管 痴呆症、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環・腎循環自動調節能の障害また は異常、脳血液関門の障害、不安症状、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、不 快精神状態、健忘症、三叉神経痛、耳鼻咽喉疾患(メヌエル症候群、耳鳴り、味 覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など)、偏頭痛、慢性疼痛、皮膚疾患(ケ ロイド、血管腫、乾癬など)、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、末梢動 脈閉塞症、虚血後再灌流障害、レイノー病、バージャー病、心筋炎、心筋虚血、 心筋梗塞、心筋梗塞後の心不全進行、心筋症、心肥大、急性心不全およびうっ血 性を含む慢性心不全、狭心症、不整脈、頻脈、血圧日内変動異常、血液・血球成 分の性状異常(血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、 血液粘度上昇、赤血球增加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血 管内凝固症候群、多発性骨髄症など)、アテローム性を含む動脈硬化症(動脈瘤 、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など)、バイパス手術後の血管 再閉塞・再狭窄、インターベンション(経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠 動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など)後の血管肥厚または閉塞お よび臓器障害、血管作動性物質や血栓誘発物質(エンドセリン、トロンボキサン A2 など)の産生および機能亢進、血管新生(粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血 管網形成における異常な脈管形成を含む)、血栓症、脂肪沈着促進、眼疾患(緑 内障、高眼圧症など)、高血圧症、高血圧性耳鳴り、透析低血圧、内皮細胞およ び臓器障害、内分泌疾患(アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性 アルドステロン症など)、腎炎、腎疾患(腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎 不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害 、糖尿病性腎症、など)、糖尿病性疾患(インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合 併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など)、耐糖能 異常、肝臓疾患(慢性を含む肝炎、肝硬変など)、間質性肝疾患、慢性膵炎、門 脈圧亢進症、肥満、男性不妊症、婦人科疾患(更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜 症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、など)、浮腫、慢性疲労症候群、前立腺肥 大症、ベーチュット病、ホジキン病、ラクネ梗塞、意識障害、乾癬、環境・職業 性因子による疾患(放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高 山病など)、間歇性跛行、などが挙げられる。

[0120]

上記式(I)、(II)、(III)、(IV) および(eI)で表される化合物 またはその塩を含有する医薬組成物は、対象疾患の種類により異なるが、他の薬 剤と組み合わせて用いてもよい。該他の薬剤としては、たとえば、HDL増加薬[ス

クワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など]、HIVの感染症の予 防・治療剤 [ジドブジン (zidovudine) 、ジダノシン (didanosine) 、ザルシタ ビン (zalcitabine) 、ラミブジン (lamivudine) 、スタブジン (stavudine) 、 アバカビル (abacavir) 、アデフォビル (adefovir) 、アデフォビル ジピボキ シル (adefovir dipivoxil) 、フォジブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤、ネビラピン (nevirapine) 、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、ロビリド (loviride)、イムノ カル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害 剤、サキナビル (saquinavir) 、リトナビル (ritonavir) 、インジナビル (ind inavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アムプレナビル (amprenavir)、パ リナビル (palinavir) 、ラシナビル (lasinavir) 、ロピナビル (lopinavir) などのプロテアーゼ阻害剤]、 HMG-CoA還元酵素阻害薬:セリバスタチ ン、アトロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロ バスタチン、フルバスタチン、(+)-3R,5S-7-[4-(4-フルオロ フェニル) -6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミ ノ) ピリミジン-5-イル] -3,5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸な ど、アトピー性皮膚炎治療薬[クロモグリク酸ナトリウムなど]、アレルギー性鼻 炎治療薬[クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸 アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナ ジン、メキタジンなど]、イミペネム・シラスタチンナトリウム、エンドトキシ ン拮抗薬あるいは抗体、オキシドスクアレン-ラノステロールサイクラーゼ〔例 えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体〕、カルシウム 拮抗薬 (ジルチアゼム等)、グリセロール、コリンエステラーゼ阻害剤(例、ア リセプト(ドネペジル)等)、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シト ステロールやネオマイシン等〕、コレステロール生合成を阻害する化合物〔例、 ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻 害薬]、シクロオキシゲナーゼ抑制剤 [(Cox-I, Cox-II抑制剤)例え ば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等のサリチル酸誘導体、ジクロ フェナック,インドメタシン,ロキソプロフェン等]、シグナル伝達阻害薬、ス

クアレンエポキシダーゼ阻害薬〔例、NB-598および類縁化合物等〕、ステ ロイド薬[デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、 トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノ ロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒ ドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオ ールなど]、ダイアセリン、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピ モックスおよびプロブコール]、ニセロゴリン、 ネフローゼ症候群治療薬:プ レドニゾロン (プレドニン), コハク酸プレドニゾロンナトリウム (プレドニン), コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール), ベタメタ ゾン(リンデロン)、ジピリダモール(ベルサンチン),塩酸ジラゼプ(コメリ アン)、チクロピジン、クロピドグレル、FX a 阻害剤等の抗血小板薬ならびに 抗凝固薬、バルビタール系抗痙攣薬あるいは麻酔薬(フェノバルビタール、メホ バルビタール、メタルビタール等)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ等)、ヒスタミン受容体遮断薬(シメチジン、ファモチジン等)、ヒダントイン系 抗痙攣薬(フェニトイン、メフェニトイン、エトトイン等)、ヒドロキシカム、 フィブレート類〔例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロ ジル等]、プロスタグランジン類、メゲストロール酢酸、 胃・十二指腸潰瘍治 療薬治療薬:制酸剤 [例、ヒスタミンH2拮抗薬 (シメチジン等)、プロトンポ ンプ阻害薬(ランソプラゾール等)など〕、炎症性メディエーター作用抑制薬、 冠血管拡張薬:ニフェジピン,ジルチアゼム,ニコラジル,唖硝酸剤など、感 染症治療薬:[例、抗生物質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフォゾプラン、ア ンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など) 、生物学的製剤 (ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類) など]など、 肝臓疾患治療薬:グリチルリチン製剤〔例、強力ミノファーゲン等〕、肝水解物 、SH化合物〔例、グルタチオン等〕、特殊アミノ酸製剤〔例、アミノレバン等〕 、リン脂質〔例、ポリエンホスファチジルコリン等〕、ビタミン類〔例、ビタミ ンB1,B2,B6,B12,C等]、副腎皮質ホルモン〔例、デキサメタゾン、ベタメタゾン 等]、インターフェロン [例、インターフェロン lpha、eta 等]、肝生脳症治療薬 [例、ラクツロース等]、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤〔例、バソプ

レッシン、ソマトスタチン等〕など、関節炎治療薬、筋弛緩薬[プリジノール、 ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネ シン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリ ゾン、チザニジンなど]、血管拡張薬[オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾ リン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど]、血管収縮薬[ドパミン、ドブタミンデノパミンなど]、血小板凝集抑制剤(オ ザグレル等)、血栓形成予防・治療薬:血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウ ム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワーファリン)、Xa阻害 薬],血栓溶解薬 [例、tPA,ウロキナーゼ],抗血小板薬 [例、アスピリン ,スルフィンピラゾロ(アンツーラン),ジピリダモール(ペルサンチン),チ クロピジン (パナルジン), シロスタゾール (プレタール), GPIIb/IIIa拮抗 薬 (レオプロ)]、抗うつ薬[イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン 、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン 、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミ ン、塩酸トラゾドンなど]、抗てんかん薬[ギャバペンチン、フェニトイン、エト サクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバ マゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、パルプロ酸ナトリウ ム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど]、抗アレルギー薬[ジフェン ヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾー ル、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、ト **ラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、** テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、 プランルカスト水和物、セラトロダスト、フェキソフェナジン、エバスチン、ブ シラミン、オキサトミド、強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、フマ ル酸ケトチフェンなど]、抗コリン剤(例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フ ルトロピウム、臭化オキシトロピウムなど)、、抗パーキンソン薬(ドーパミン 、レボドパ等)、抗リウマチ薬、抗炎症剤(例えば、アスピリン、アセトアミノ フェン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン、ロキソ プロフェンナトリウム、デキサメタゾンなど)、抗凝血薬および抗血小板薬[ク

エン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビ ンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザクレル ナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジ ル、ペントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼ、ヘパリンなど 、抗凝固療法剤〔ジピリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼプ(コメリアン)、チロピジン、クロビドグレル、Xa阻害剤]、抗菌薬[①サルファ剤[スルフ ァメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシン、スルファメチ ゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など]、②キノリン系抗 菌薬[ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、 オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロ メフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど]、③抗結核薬[イソ ニアジド、エタンブトール(塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸(パ ラアミノサリチル酸カルシウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミ ド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセ リンなど]、④抗抗酸菌薬[ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど]、⑤ 抗ウイルス薬[イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビル など]、⑥抗HIV薬[ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビ ルエタノール付加物、リトナビルなど]、⑦抗スピロヘータ薬、⑧抗生物質[塩酸 テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン 、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオ マイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテ トラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリ ン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキ シン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、 セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチ ル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフ スロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファ ゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメタゾール、セフミノクス、セフォ キシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セ

フォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイ シン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、 ランカシジン類 [ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)] など] セフィキシム、レボフロキサシ ン]、抗血栓剤(アルガトロバン等)、抗原虫薬[メトロニダゾール、チニダゾー ル、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど]、抗腫 瘍薬[6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイ シン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビ シン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フル オロウラシル、テトラヒドロフリルー5-フルオロウラシル、ピシバニール、レ ンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ド キソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン 、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォス ファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シス プラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフール、カルモフール、シ タラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テ ストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢 酸エユープリン、酢酸ブセレリンなど]、抗真菌薬[①ポリエチレン系抗生物質(例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)、②グリセオフルビン 、ピロールニトリンなど、③シトシン代謝拮抗薬(例、フルシトシン)、④イミ ダゾール誘導体(例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビ ホナゾール、クロコナゾール)、⑤トリアゾール誘導体(例、フルコナゾール、 イトラコナゾール、アゾール系化合物〔2-〔(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4 ートリアゾールー1ーイル)プロピル]ー4ー〔4ー(2,2,3,3ーテトラ フルオロプロポキシ)フェニルー3ー(2H, 4H)-1, 2, 4ートリアゾロ ン]、⑥チオカルバミン酸誘導体(例、トリナフトール)、⑦エキノカンジン系 誘導体(例、カスポファンギン、FK-463、V-エキノカンシン)など]、 抗精神病薬[塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、

塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マ レイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン 、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプ ラミン、スルピリド、ゾテピンなど]、抗潰瘍薬[メタクロプロミド、塩酸ヒスチ ジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニ チジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメ プラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート 、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど]、抗糖尿病用剤(例え ば、ピオグリタゾン、ナテグリニド、ボグリボース、アカルボースなど)、 肥満薬(マジンドールなど)、抗リューマチ薬など、抗不安薬[ジアゼパム、ロ ラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、 クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム 、ヒドロキシジンなど]、 抗不整脈薬:ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニ ジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、およびβ遮断 薬、Са拮抗薬など、抗喘息薬[塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩 酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロ ール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、 臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィ リン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナス ト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジ ン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セ ラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチアオン、プロピ オン酸ベクロペタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾ ン、プロカテロール、など]、甲状腺機能低下症治療薬〔乾燥甲状腺(チレオイ ド), レボチロキシンナトリウム(チラージンS), リオチロニジンナトリウム (サイロニン、チロミン); ネフローゼ症候群治療薬:プレドニゾロン(プレ ドニン), コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン), コハク酸メチル プレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール), ベタメタゾン(リンデロン)]、高血圧治療薬[①交感神経抑制薬[α2刺激薬(例、クロニジン、グアナベン ズ、グアンファシン、メチルドパなど)、神経節遮断薬(例、ヘキサメトニウム 、トリメタファンなど)、シナプス前遮断剤(例、アルサーオキシロン、ジメチ ルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど)、ニ ユーロン遮断薬 (例、ベタニジン、グアネチジンなど)、α1遮断薬 (例、ブナ ゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジルなど)、β遮断薬 (例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブニトロ ロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、 ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロー ル、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど)など、②血管拡張薬 [カルシウムチャンネル拮抗薬(例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン 、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンな ど)、フタラジン誘導体(例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒド ララジン、トドララジンなど) など]、③ACE阻害薬[アラセプリル、カプトプリ ル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、 トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリル など]、④AII拮抗薬[ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサル タン、イルベサルタン、フォラサルタンなど]、⑤利尿薬(例えば前述の利尿薬 高血圧治療薬:利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス), ブメタニ ド (ルネトロン), アゾセミド (ダイアート)], 降圧薬〔例、ACE阻害薬、 (マレイン酸エナラプリル (レニベース) など) 及びCa 拮抗薬 (マニジピン、 アムロジピンなど)、 α または β 受容体遮断薬など〕、高脂血症治療薬[HMG-CoA]還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど) 、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム 、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、陰イオン交換樹脂(例、コ レスチラミドなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロール、ニコ チン酸トコフェロールなど)、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペント酸エ チル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デキストラ ン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロー3-

[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル [ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chem. Pharm. Bu 11),38,2792-2796 (1990)] など]、 骨疾患治療薬:カル シウム製剤 (例、炭酸カルシウム等)、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD3 製剤(例、アルファカルシドール(アルファロールなど)、カルシトリオール(ロカルトロール)等)、性ホルモン類(例、エストロゲン,エストランジオール 等)、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン(プレマリン)など〕、イブリフ ラボン製剤(オステンなど)、ビタミン \mathbf{K}_2 、ビタミン \mathbf{K}_2 製剤〔例、メナテト レノン(グラケー)など〕、ビスホスホン酸系製剤(エチドロネートなど)、プ ロスタグランジンE2、フッ素化合物(例、フッ化ナトリウム等)、骨形成タン パク(BMP)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、血小板由来増殖因子(PDG F)、トランスフォーミング成長因子($TGF-\beta$)、インスリン様成長因子ー 1及び2 (IGF-1, -2)、副甲状腺ホルモン (PTH)、ヨーロッパ出願 公開EP-A1-376197号公報, EP-A1-460488号公報および EP-A1-719782号公報記載の化合物 (例、(2R.4S)-(-)-N-[4-(dietho xy phosphory lmethyl) phenyl] -1, 2, 4, 5-tetra hydro-4-methyl-7, 8-methyl enedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide等) など、脂溶性ビタミン薬[①ビタミ ンA類:ビタミンA $_1$ 、ビタミンA $_2$ およびパルミチン酸レチノール、②ビタミ ンD類:ビタミンD $_1$ 、D $_2$ 、D $_3$ 、D $_4$ およびD $_5$ 、③ビタミンE類: α ート コフェロール、 β ートコフェロール、 γ ートコフェロール、 δ ートコフェロール 、ニコチン酸dl- α -トコフェロール、④ビタミンK類:ビタミンK $_1$ 、K $_2$ 、 K_3 および K_4 、⑤葉酸(ビタミンM)など]、ビタミン誘導体 [ビタミンの各種 誘導体、例えば、5,6-トランスーコレカルシフェロール、2,5-ヒドロキ シコレカルシフェロール、1-α-ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタ ミンD $_3$ 誘導体、5,6ートランスーエルゴカルシフェロール等のビタミンD $_2$ 誘導体など]、疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬[例えば、メソトレキセ イト, レフルノミド, プログラフ, スルファサラジン, Dーペニシラミン, 経口 金剤]、昇圧薬[ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン 、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど]、 心筋保護

薬:心臓ATP-K用 開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロ テンシン拮抗薬など、心不全治療薬[強心薬(例、ジギトキシン、ジゴキシン、 メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど)、α、β刺激薬(例 、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパ ミン、ドブタミン、デノパミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、アム リノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど)カルシウムチャンネル感受性増強 薬(例、ピモベンタンなど)、硝酸薬(例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビ ドなど)、ACE阻害薬(例えば前述のACE阻害薬など)、利尿薬(例えば前述の利 尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンな ど]、神経栄養因子、腎不全・腎症治療薬、生物製剤 [例えば、モノクロナール抗 体(例、抗TNF-α抗体,抗IL-12抗体,抗IL-6抗体,抗ICAM-Ι 抗体,抗CD4抗体等)、可溶性レセプター(例、可溶性TNF-α レセプタ ー等)、タンパク性リガンド(IL-Iリセプターアンタゴニスト等)]、胆汁 酸結合樹脂〔例、コレスチラミン、コレスチポール等〕、 胆道疾患治療薬:催 胆薬〔例、デヒドロコール酸等〕、排胆剤〔例、硫酸マグネシウム等〕など、 中枢神経系作用薬:抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗 パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など、鎮咳・去たん薬[塩酸エフェ ドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソ プロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン 、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、 プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシ ペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシ コドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリ ン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムへ キシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、 カルボシステインなど]、鎮静薬[塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェ ノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオ ベンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム 、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワ

レリル尿素、抱水クロラール、トリクロホスナトリウムなど]、鎮痛剤および消 炎剤[例えば、中枢性鎮痛剤(例、モルフィン, コデイン, ペンタジシン等)、 ステロイド剤(例、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等)、消炎 酵素剤(例、ブロメルシン,リゾチーム,プロクターゼ等)]、糖尿病治療薬[ス ルホニル尿素剤(例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、ア セトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビグア ナイド剤(例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど)、αーグルコシダーゼ 阻害薬(例、ボグリボース、アカルボースなど)、インスリン抵抗性改善薬(例 、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、インスリン、グルカゴン、糖尿病性 合併症治療薬(例、エパルレスタット、チオクト酸など)、アクトス、ロジグリ タゾン、キネダック, ベンフィル, ヒューマリン, オイグルコン, グリミクロン , ダオニール, ノボリン, モノタード, インシュリン類, グルコバイ, ジメリン **,ラスチノン,バシルコン,デアメリンS,イスジリン類など]、脳機能賦活薬** (例、イデベノン、ビンポセチン等)、泌尿器・男性性器疾患治療薬:[例、前 立腺肥大症治療薬(塩酸タムスロシン、塩酸プラゾシン、酢酸クロルマジノンな ど)、前立腺がん(酢酸リュープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノ ンなど)]など、非ステロイド性抗炎症薬[アセトアミノフェン、フェナセチン、 エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナ ム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリ ウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、 ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノ プロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフ ェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒ チン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール 、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム 、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン 、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまた はその塩など]、頻尿・尿失禁治療薬[塩酸フラボキサートなど]、不安定プラー ク安定化薬[MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬など]、不整脈治療薬[ナトリウムチ



ャンネル遮断薬(例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン 、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパ フェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど)、 β 遮断薬 (例 、プロプラノロール、アルプレノロール、プフェトロール、オクスプレノロール アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロー ル、カルテオロール、アロチロールなど)、カリウムチャンネル遮断薬(例、ア ミオダロンなど)、カルシウムチェンネル遮断薬(例、ベラパミル、ジルチアゼ ムなど)など]、婦人科疾患治療薬:[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲ ン、エストラジオール、エナント酸テストステロン・吉草酸エストラジオールな ど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療 薬(酢酸リュープロレリン、ダナゾールなど)]など、麻酔薬[a. 局所麻酔薬[塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイ ン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安 息香酸エチル、オキセサゼイン]など]、 b. 全身麻酔薬[①吸入麻酔薬 (例、エ ーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、②静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラー ルナトリウム、ペントバルビタール)など]]、麻薬拮抗薬[レバロルファン、ナ ロルフィン、ナロキソンまたはその塩など]、慢性心不全治療薬:強心薬〔例、 強心配糖体(ジゴキシンなど)、β受容体刺激薬(デノパミンおよびドブタミン などのカテコラミン製剤)およびPDE阻害薬など〕、利尿薬〔例、フロセミド (ラシックス)、スピロノラクトン(アルダクトン)、ブメタニド(ルネトロン)、アゾセミド(ダイアート)など],ACE阻害薬、〔例、マレイン酸エナラ プリル(レニベース)など〕、Ca 拮抗薬〔例、アムロジピン、マニジピンなど 〕およびβ受容体遮断薬など、免疫調節薬[シクロスポリン、タクロリムス、グ スペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エ リスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンな ど]、利尿薬[サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペ ンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチ クロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)

、ループ利尿薬(クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチクラン、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリアムテレンなど)]、勃起不全薬(バイアグラ、アポモルフィンなど)などが挙げられる

[0121]

これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形 剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬組成物に含まれる。

上記医薬組成物を心臓、腎臓、肝臓、骨髄などの臓器を移植する場合の移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤として用いる場合は、移植の3日まえから投与され、移植後においても連続的に投与される。本医薬組成物の1日あたりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人(体重50Kg)1人当たり活性成分[化合物(I)、(II)、(III)、(III)、(IV)、(Ie)]として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与される。また、この場合、他の臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤と組み合わせて用いてもよい。上記式(I)、(II

)、(III)、(IV) および(e I)で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤の具体的な例としては、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンなどが挙げられる。これらの薬剤を組み合わせて用いる場合に、1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

上記式(I)、(II)、(III)、(IV) および(eI)で表される化合物またはその塩を臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤以外の対象疾患に用いる場合の1日当たりの投与量は、対象疾患の種類、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人(体重50Kg)1人当たり活性成分[化合物(I)、(II)、(III)、(IV)、(Ie)]として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1を1回又は2から3回にわけて投与する。また、他の薬剤とを組み合わせて用いる場合、他の薬剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせて用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ばすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

[0122]

【発明の実施の形態】

以下に実施例、参考例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明 する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

以下の参考例、実施例において、カラムクロマトグラフィー用充填剤は特に記

載しているもの以外についてはメルク社シリカゲル60(70-230または230-400メッシュ)を用いた。 ¹H NMRスペクトルはテトラメチルシランを内部基準としてバリアン社Gemini-200(200MHz)を用いて測定した。

[0123]

【実施例】

参考例1-1

t-ブチル 4-(2-エトキシ-2-オキソエチリデン)-1-ピペリジンカルボキシラートジエチルホスホリル酢酸エチル(28.3g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に60%水素化ナトリウム(4.82g)を氷冷下加え30分攪拌後、N-ブトキカルボニル-4-ピペリドン(20g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液を滴下し、室温にて22時間攪拌した。反応終了後、水(200mL)を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル(6/1)溶出部より表題化合物(27.3g, 100%)を無色粉末として得た。

 1 H NMR (CDC1₃) δ 1.28 (3H, t, J=7.4Hz), 1.47 (9H, s), 2.24-2.33 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.43-3.55 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7.4Hz), 5.70-5.73 (1H, m).

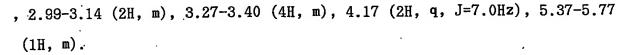
参考例1-2

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニリデン] 酢酸エチル

参考例1-1で得られた化合物(10g)をメタノール(100mL)に溶解し、4N塩酸酢酸エチル溶液(20mL)とトリフルオロ酢酸(2.5mL)を加え3時間攪拌した。溶媒を留去して得られる残留物を酢酸エチルで洗浄して無色粉末(6.64g)を得た。

得られた無色粉末(6.64g)にテトラヒドロフラン(100mL)とトリエチルアミン(9.9mL)を加え、氷冷下、塩化メシル(3mL)を滴下し、室温にて1時間攪拌した。反応終了後、水(100mL)を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル(1/1)溶出部より表題化合物(6.18g, 68%)を無色粉末として得た。

 1 H NMR (CDC1₃) δ 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 2.39-2.48 (2H, m), 2.80 (3H, s)



参考例1-3

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] 酢酸エチル

参考例1-2で得られた化合物(1.6g)と10%パラジウムカーボン(0.3g)のエタノール(50mL)混合液を水素下5時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン/酢酸エチル(1/1)溶出部より表題化合物(1.62g, 100%)を無色油状物として得た。

 1 H NMR (CDC1₃) δ 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.33-1.48 (2H, m), 1.78-2.02 (3 H, m), 2.28 (2H, d, J=6.6Hz), 2.68 (2H, dt, J=2.4, 12.0Hz), 2.77 (3H, s), 3.74-3.85 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz).

参考例1-4

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] 酢酸

参考例1-3で得られた化合物(1.61g)のメタノール(30mL)溶液に8N水酸化ナトリウム水溶液(30mL)と水(3mL)を加え8時間攪拌した。反応終了後、6N塩酸(8mL)を加え有機溶媒を留去した。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して表題化合物(1.29g,90%)を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29-1.54 (2H, m), 1.80-2.03 (3H, m), 2.35 (2H, d, J=.6.6Hz), 2.69 (2H, dt, J=2.2, 12.0Hz), 2,78 (3H, s), 3.75-3.88 (2H, m). 参考例1-5

[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] 酢酸クロリド

参考例1-4で得られた化合物(1.29g)のジクロロメタン(30mL)溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(0.045mL)と塩化オキザリル(0.76mL)を加え5時間攪拌した。濃縮して表題化合物(1.4g, 100%)を褐色粉末として得た。

[0124]

参考例2-1

4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル] ベンゼンスルホニルクロリド クロロスルホン酸(92mL)に0℃で攪拌下、1-アセチル-4-ベンジルピペリジン(6 0.00g)のジクロロメタン(100mL)溶液を1時間かけて滴下した後、0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌した。反応液を氷水(1L)に注ぎ、ジクロロメタン(500mL, 250 mL)で抽出した。有機層を5%炭酸ナトリウム水溶液(500mL x 2)、飽和食塩水(250 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル250g, 酢酸エチル)に付し、目的画分を減圧濃縮して表題化合物(54.22g)を白色固体として得た。

¹H NMR (CDC1₃) δ 1.05-1.35 (2H, m), 1.6-1.95 (3H, m), 2.09 (3H, s), 2.3 5-2.65 (1H, m), 2.68 (2H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.15 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.5-4.75 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例2-2

1-アセチル-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル] ピペリジン

亜硫酸ナトリウム(4.57g)と炭酸水素ナトリウム(6.10g)の水(40mL)溶液に75℃で攪拌下、4-[(1-アセチル-4-ピペリジニル)メチル]ベンゼンスルホニルクロリド(11.46g)を少しずつ加えた後、75℃で1時間攪拌した。クロロ酢酸(5.14g)と50%水酸化ナトリウム水溶液(4.4mL)を加えて加熱還流下、20時間攪拌した。0℃で1%強酸(20mL)を加え酢酸エチル(60mL,30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL x 2)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g,酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付し、目的画分を減圧濃縮して表題化合物(8.76g)を無色油状物として得た

 1 H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.35 (2H, m), 1.55-1.95 (3H, m), 2.08 (3H, s), 2. 4-2.6 (1H, m), 2.66 (2H, d, J=7.4Hz), 2.9-3.1 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.7 -3.9 (1H, m), 4.55-4.7 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.87 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例2-3

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル] ピペリジン塩酸塩

1-アセチル-4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル] ピペリジン(8.76g)と濃塩酸(100mL)の混合物を加熱還流下、4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し2-プロパノール(100mL)を加え減圧濃縮した。残留物に2-プロパノール(50mL)を加え加熱還流

下、30分間攪拌した。室温まで冷却し沈殿物を3取し、沈殿物を2-プロパノールで洗浄、減圧乾燥して表題化合物(7.51g)を白色固体として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-2.1 (3H, m), 2.75 (2H, d, J=7.0H z), 2.8-3.05 (2H, m), 3.10 (3H, s), 3.25-3.45 (2H, m), 7.49 (2H, d, J=8.1Hz), 7.89 (2H, d, J=8.1Hz).

参考例2-4

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル] ピペリジン

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル] ピペリジン塩酸塩(1g)を水(10mL)に溶解し1N水酸化ナトリウム水溶液(5mL)を0℃で加え5分撹拌後、水層をジクロロメタン(10mL x 3)で抽出した。有機層を炭酸カリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテル(10mL)を加え沈殿物をろ取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(712mg)を白色固体として得た。

¹H NMR (CDC1₃) δ 1.07-1.27 (2H, m), 1.50-1.73 (3H, m), 2.48-2.61 (2H, m), 2.62 (2H, d, J=6.6Hz), 3.03-3.08 (2H, m), 3.05 (3H, s), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例2-5

N-(3-{4-[4-(4-メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)アニリン二塩酸塩 :

4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]ピペリジン(12.6g)とDBU(0.074mL)のテトラヒドロフラン(90mL)溶液に攪拌下、-28℃で90%アクロレイン(3.7mL)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下し、-20℃から-10℃にて1時間攪拌した。-10℃で3,4-ジクロロアニリン(8.07g)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(21.1g)を順に加えて室温まで上昇させながら7時間攪拌した。ジエチルエーテル(150mL)と1N水酸化ナトリウム水溶液(240mL)を加え30分攪拌した。分離した水層をジエチルエーテルとテトラヒドロフラン(100mL+50mL)混液で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール/酢酸エチル(1/4)溶出部より淡褐色油状物(15g,66%)を得た。本化合物を2-プロパノール(100mL)に溶解し攪拌下

、4N塩化水素酢酸エチル溶液(100mL)を加え析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(16.3g,94%)を淡褐色粉末として得た。

¹H NMR(CD₃OD) δ 1.59 - 2.35 (7H, m), 2.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.86 - 3 .05 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.22 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.48 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.59 - 3.68 (2H, m), 6.63 - 6.75 (3H, m), 7.10 - 7.25 (2H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz).

[0125]

参考例3-1

1-アセチル-4-[4-(イソプロピルスルファニル)ベンジル] ピペリジン

濃硫酸(36mL)と水(200mL)の混合液に参考例2-1で得られた化合物(16.9g)と粉末亜鉛(36.7g)を氷冷下加え、反応液を60℃にて5時間攪拌した。室温に冷却後、ろ液をジクロロメタン(200mL x 2)で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し1-アセチル-4-(4-メルカプトベンジル)ピペリジンを無色油状物として得た。

上記化合物をN,N-ジメチルホルムアミド(300mL)に溶解し、2-よう化プロピル(7.3mL)と炭酸カリウム(8.86g)を加え20時間攪拌した。溶媒を留去後、得られる残留物に酢酸エチル(200mL)と水(200mL)を加え10分攪拌した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出部より表題化合物(10.2g,66%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02-1.30 (2H, m), 1.29 (6H, d, J=6.6Hz), 1.60-1.82 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.58 (3H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 3.25-3.42 (1H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=8.0Hz), 7.33 (2H, d, J=8.0Hz).

参考例3-2

1-アセチル-4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル] ピペリジン

参考例3-1で得られた化合物(1.06g)のジクロロメタン(30m)溶液に氷冷下m-クロロ過安息香酸を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液をジクロロメタン(30mL

)で希釈し、有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=10/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(1.12g, 95%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ1.03-1.40 (2H, m), 1.29 (6H, d, J=6.8Hz), 1.53-2.00 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.40-2.70 (3H, m), 2.82-3.05 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.70-3.85 (1H, m), 4.55-4.70 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=8.2Hz), 7.80 (2H, d, J=8.2Hz).

参考例3-3

4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル] ピペリジン

参考例3-2で得られた化合物(11.4g)に10N塩酸(100mL)を加え6時間加熱還流した。反応終了後、氷零下8N水酸化ナトリウム水溶液(200mL)を滴下しジクロロメタン(200mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(9.56g, 96%)を無色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.07-1.25 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=7.0Hz), 1.55-1.78 (3H, m), 2.55 (2H, ddd, J=2.6, 12.0, 12.0Hz), 2.62 (2H, d, J=6.8Hz), 3.00-3 .30 (3H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz).

参考例3-4

N-(3-{4-[4-(4-イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル) アニリン二塩酸塩

参考例3-3で得られた化合物を用いて、参考例2-5と同様の方法にて表題化合物を合成した。収率36%。

¹H NMR(CDCl₃; free) δ 1.18-1.95 (9H, m), 1.30 (6H, d, J=7.0Hz), 2.44 (2 H, t, J=6.6Hz), 2.66 (2H, d, J=6.2Hz), 2.85-3.00 (2H, m), 3.05-3.27 (3H, m), 6.39 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 6.62 (1H, d, J=2.6Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4Hz).

[0126]

参考例4-1

4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボニトリル

1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジノン(US6051582に記載の方法で合成)(1 g, 5.64 mmol)及びシアン化カリウム(551mg、8.5mmol)の酢酸(6 mL)溶液を室温で18時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物に水(20 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出した。有機層を10%重曹水(20 mL x 2)及び飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸トリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25 g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/5→1/1)で精製すると表題化合物(528.1 mg, 46 %)を無色粉末晶として得た。

 1 H NMR (CDCl₃) δ 1.97-2.10 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 2.74 (1H, s), 2.8 3 (3H, s), 3.29-3.38 (2H, m), 3.49-3.63 (2H, m)

参考例4-2

4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジンカルボン酸

参考例4-1で得られた化合物(528 mg, 2.59 mmol)に濃塩酸(2 mL)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をトルエンで共沸後、生じた固体を減圧下乾燥すると表題化合物(580 mg, 100 %)を無色粉末晶として得た。

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.64-1.95 (2H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.0 5-3.19 (2H, m), 3.53-3.65 (2H, m)

[0127]

参考例5

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセトアミド参考例2-5で得られた化合物(0.88g)とトリエチルアミン(0.93mL)のアセトニトリル(15mL)混合液に氷冷下、参考例1-5で得られた化合物(0.6g)を3回に分け5分ごとに加えた後、反応液を50℃にて16時間攪拌した。反応終了後、室温にて酢酸エチルで希釈し、希釈液を水と飽和炭酸水素ナトリウムと飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH)に付し、酢酸エチル溶出部より得られる油

状物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン(90/30/12)溶出部より無色アモルファス(0.699g, 64%)を得た。

¹H NMR (CDC1₃) δ1.10-1.40 (2H, m), 1.52-2.02 (14H, m), 2.82 (2H, t, J=7.2Hz), 2.55-2.71 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.75-2.88 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.62-3.81 (4H, m), 6.99 (1H, dd, J=2,2, 8.4Hz), 7.26 (1H, d, J=2.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.51 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz). 参考例 6

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセトアミド

参考例3-4で得られた化合物(0.292g)とトリエチルアミン(0.085mL)のジクロロメタン(5mL)溶液に氷冷下、参考例1-5で得られた化合物(0.29g)を2回に分けて加え室温にて1.5時間攪拌した。参考例1-5で得られた化合物(0.145g)とトリエチルアミン(0.085mL)を再び加え室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え有機溶媒を留去した。水層を酢酸エチル(50mL)で抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム(30mL×2)と飽和食塩水(30mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH)に付し、酢酸エチル溶出部より得られる油状物をさらにアルミナカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出部より無色アモルファス(0.231g,56%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05-1.40 (2H, m), 1.30 (6H, d, J=6.8Hz), 1.45-2.10 (14 H, m), 2.29 (2H, t, J=7.3Hz), 2.55-2.73 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.75-2.89 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.62-3.85 (4H, m), 7.00 (1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.6Hz), 7.32 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz).

[0128]

参考例7

3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチ

ルスルホニル) ベンジル] -1-ピペリジニル} プロピル) プロパンアミド

3-(1-アセチル-4-ピペリジニル)プロピオン酸(0.597g)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.044mL)と塩化オキザリル(0.39mL)を加え1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して緑色油状物を得た。参考例2-5で得られた化合物(0.792g)とトリエチルアミン(0.84mL)のジクロロメタン(5mL)溶液に氷冷下、上記油状物のジクロロメタン(15mL)溶液を加え室温にて15時間攪拌した。溶媒を留去し得られる残留物に酢酸エチルと水を加え、分離した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex NH)に付し、酢酸エチル溶出部より無色油状物(54mg, 6%)を得た

¹H NMR (CDC1₃) δ 0.88-1.91 (15H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2. 20-2.55 (4H, m), 2.62 (2H, d, J=6.6Hz), 2.77-3.05 (3H, m), 3.05 (3H, s), 3.62-3.83 (3H, m), 4.48-4.61 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.30 (1H, d, J=2.4Hz), 7.33 (2H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, d, J=8.6Hz), 7.85 (2H, d, J=8.6Hz).

参考例8

N-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-(メチルスルホニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-4-ピペリジンカルボキ サミド

参考例4-2で得られた化合物(555 mg, 2.49 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.0193 mL, 0.249 mmol)の塩化メチレン(10mL)溶液にオキサリルクロリド(0.325 mL, 3.74 mmol)を滴下し、1時間室温で撹拌した後、減圧下濃縮した。得られた残留物の塩化メチレン(5 mL)溶液を参考例2-5で得られた化合物(439 mg, 0.83 mmol)とトリエチルアミン(1.39 mL, 9.96 mmol)の塩化メチレン(10 mL)溶液に0℃で滴下し、同温度で2時間、室温で2時間撹拌した。反応液を水(20 mL)及び飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー[クロマトレックス NH-DM-1020(富士シリシア化学);30 g,酢酸エチル/ヘキサン=1/1→3/1]で精製すると表題化合物(34.4 mg, 6.3 %)を無色粉末晶として得た。

¹H NMR (CDC1₃) δ 1.22-2.20 (13H, m), 2.33-2.40 (2H, m), 2.64 (2H, d, J = 6.0Hz), 2.78 (3H, s), 2.87-2.93 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.56-3.61 (2H, m), 4.00-4.17 (2H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.0Hz, 2.6Hz), 7.32 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.86 (2H, d, J = 8.0Hz).

[0129]

実施例1(カプセル剤)

- (1) 1-アセチル-N-(3-{4-[4-(アミノカルボニル)ベンジル]-1-ピペリジニル}-プロピル)-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ピペリジンカルボキサミド 4 0 mg
- (2) ラクトース 70mg
- (3) 微結晶セルロース

9 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム

1 mg

1カプセル

120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これ に残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例2 (錠剤)

(1) N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(3-{4-[4-(メチルスルホニル)-ベンジル]-1-ピペリジニル} プロピル)-2-[1-(メチルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセトアミド

 $0 \, \text{mg}$

(2) ラクトース

5

4

8 mg

(3) コーンスターチ

1

8 mg



- (4) 微結晶セルロース
- 3. 5 mg
- (5) ステアリン酸マグネシウム
- 0.5 mg

1錠 12

 $0 \, \text{mg}$

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

[0130]

実施例3(カプセル剤)

(1) N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-

N-フェニルーN'-フェニルウレア塩酸塩

40 mg

(2) ラクトース

70 mg

(3) 微結晶セルロース

9 mg

(4) ステアリン酸マグネシウム

1 mg

1カプセル 120mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

実施例4 (錠剤)

(1) N-[3-(4-ベンジルー1ーピペリジニル)プロピル]-N'-

(4-クロロフェニル)-N-(4-メチルフェニル)ウレア塩酸塩 40 mg

(2) ラクトース

58 mg

(3) コーンスターチ

18 mg

(4) 微結晶セルロース

 $3.5\,\mathrm{mg}$

(5) ステアリン酸マグネシウム

 $0.5 \, \text{mg}$

1錠 120mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型す



る。

[0131]

【発明の効果】

本発明で用いられる式(I)、(II)、(III)、(IV)および(eI)で表される化合物またはその塩は、CCR拮抗作用、とくにCCR5拮抗作用、CXCR3拮抗作用、CCR2拮抗作用、CCR3拮抗作用を有するので、移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤として有利に使用できる。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤の提供。

【解決手段】 CCR(CCケモカイン受容体) 拮抗作用を有する化合物を含有することを特徴とする臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤。

【選択図】なし



出願人履歴情報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:
☐ BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
OTHER:

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.